

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON 1

U. E. R. DE MÉDECINE LYON NORD

Année 1977 - N°486

LES DYSPLASIES LARYNGEES

Approche diagnostique et thérapeutique

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 26 Octobre 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

MULLER Jean-Pierre

né le 10 juin 1948

à Lyon 6e

6, Avenue Rockefeller
69073 LYON CEDEX 2

TABLÉAU DU PERSONNEL DE L'UNIVERSITÉ

Président de l'Université : Professeur D. GERMAIN

Premier Vice-Président : Professeur E. ELIAS

Deuxième Vice-Président : D. ROUSSET

Troisième Vice-Président : R. LOPEZ

LES DYSPLASIES LARYNGÉES

Secrétaire Général : M. NASSARI

Approche diagnostique et thérapeutique

UNITÉS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITÉ

MÉDECINE Grange-Blanche : Directeur : Docteur SALLÉ (M.C.A.)

Alexis-Carrel : Directeur : Professeur MORNEY

Sud-Ouest : Directeur : Professeur NORMAND

Lyon-Nord : Directeur : Docteur NEIDHARDT (M.C.A.)

Directeur Honoraire : Professeur A. BERTHO

BIOLOGIE HUMAINE : Directeur : Professeur REVILLARD J.P.

TECHNIQUES DE READAPTATION : Directeur : Docteur MORCON (M.C.A.)

SCIENCES PHARMACOLOGIQUES : Directeur : Professeur BIZILLON C.

SCIENCES TECHNOLOGIQUES : Directeur : Professeur VINCENT R.

INSTITUT REGIONAL D'ORIENTATION ET SPORTIVE :

Président du Conseil de l'U.E.R. : Professeur R. CHOLET

Directeur : à l'Université Claude-Bernard - LYON

MATHÉMATIQUES :

et soutenue publiquement le 26 octobre 1977

PHYSIQUE : Directeur : Professeur J. GERMAIN

CHIMIE et BIOCHIMIE : pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

SCIENCES DE LA NATURE : Directeur : Professeur R. GINET

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES : Directeur : Professeur MORDE J.F.

par

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 1 : Directeur : Professeur FOMYET B.

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 2 : Directeur : M. GAILLET J.
Directeur ENSAM

OBSERVATOIRE : Directeur : M. MONNET Guy

PHYSIQUE NUCLEAIRE : Directeur : M. BUSAKOV

MECANIQUE : Directeur : Mlle CORTE BELLOT.

MULLER Jean-Pierre

né le 10 juin 1948

à Lyon 6e

LES DYSPLASIES LARYNGEES

Approche diagnostique et thérapeutique



Thèse

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 28 octobre 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

MULLER Jean-Pierre

né le 10 juin 1948

à Lyon 68

TABLEAU DU PERSONNEL DE L'UNIVERSITE

Troisième Vice-Président : R. LOPEZ

Secrétaire Général : M. RAMBAUD

MECANIQUE : Directeur : M^{le} COMTE BELLOT.

A notre maître et président de thèse

Monsieur le Professeur J. GALLIARD

A mes parents

A ma femme

A ma fille Carine

A toute ma famille

A mes amis.

A notre maître et président de thèse

Monsieur le Professeur J. GAILLARD

Au cours des deux semestres d'interne que nous avons eu le bonheur de passer dans son service, nous avons pu apprécier son goût de l'enseignement, la précision de ses indications thérapeutiques et sa grande habileté chirurgicale.

L'enthousiasme qu'il apporte en toute chose rejaillit sur ceux qui l'entourent, et il a su nous faire connaître et aimer cette vaste spécialité.

La clarté de son esprit et sa faculté de synthèse dans les problèmes les plus complexes seront toujours pour nous un exemple.

Nous le remercions de nous avoir confié le sujet de ce travail et des conseils précieux qu'il nous a si souvent prodigués.

Nous sommes fier de compter au nombre de ses élèves et l'assurons de notre fidèle attachement et de notre gratitude.

A notre maître et juge

Monsieur le Professeur H. MARTIN

Déjà au cours de notre externat dans le service de Monsieur le Professeur M. GIGNOUX (in Memoriam) nous avons pu admirer la précision de son geste cophochirurgical et son esprit cultivé.

La diversité de ses dons, l'étendue de ses connaissances otologiques, sa distinction, nous ont toujours inspiré un profond respect mêlé parfois de timidité.

Les hasards des choix de l'internat ne nous ont malheureusement pas permis d'effectuer de stage dans son service, mais nous souhaitons qu'il ne nous en tienne pas rigueur.

Qu'il soit remercié de l'honneur qu'il nous fait en acceptant de juger notre travail, et assuré de notre profonde considération.

A notre maître et juge

Monsieur le Professeur Agrégé A. MORGON

Dès le premier semestre passé dans son service, nous avons immédiatement été frappé par son esprit brillant, la qualité des rapports qui l'unissent à ses proches collaborateurs, sa grande connaissance des problèmes de la spécialité.

Ces impressions se sont affirmées lors de notre second semestre pendant lequel nous avons pu encore mieux apprécier ses grandes qualités d'opérateur, son humour toujours juste qui rend si agréable le travail avec lui.

Nous le remercions de la confiance qu'il a bien voulu nous porter en nous choisissant comme assistant, et l'assurons de notre profond et affectueux attachement.

A notre maître et juge

Monsieur le Professeur J.P. HAGUENAUER

L'étendue de ses connaissances, son érudition, sa dextérité chirurgicale en tout domaine nous ont immédiatement séduit.

Nous avons eu l'occasion d'apprécier, durant les deux semestres passés en sa compagnie, la rigueur de son esprit scientifique, ainsi que son don pour exposer clairement les problèmes les plus ardues.

C'est toujours avec simplicité et une grande disponibilité qu'il a bien voulu répondre à nos questions.

Qu'il soit assuré de notre sincère et fidèle reconnaissance.

A nos maîtres dans les hôpitaux

EXTERNAT

- Monsieur le Professeur PONT
- Monsieur le Professeur SOUSTELLE
- Monsieur le Docteur SAINT-CYR
- Monsieur le Professeur M. GIGNOUX (in Memoriam)
- Monsieur le Professeur GARDE

INTERNAT

- Monsieur le Docteur ACHARD
- Monsieur le Docteur F.X. MAZAURIC
- Monsieur le Professeur BOURRET
- Monsieur le Docteur DEIDIER
- Monsieur le Professeur J. GAILLARD
- Monsieur le Professeur Agrégé MORGON
- Monsieur le Professeur Agrégé HAGUENAUER

A Monsieur le Docteur J.P. REBATTU

Nous avons beaucoup apprécié son amabilité et son accueil toujours bienveillant à notre égard.
Qu'il soit assuré de notre attachement.

- A Messieurs les Docteurs B. GIGNOUX et P. DUMOLARD

qui nous ont toujours prodigué leurs conseils très compétents sous une apparence débonnaire. Nous ne pouvons les séparer pour évoquer leur bonne humeur, toujours égale, leur chaleur humaine, la simplicité et la gentillesse de leur rapport avec nous.

Qu'ils soient convaincus de notre sincère et profonde amitié.

- A Monsieur le Docteur F.X. MAZAURIC

Durant un semestre passé à Saint Etienne, il nous a fait découvrir l'ORL et la chirurgie plastique qui nous a longtemps tentée. Ses qualités humaines, son habileté chirurgicale ont toujours été pour nous sujet d'admiration et d'estime.

- A Monsieur le Docteur PATRICOT

Il nous a toujours apporté une aide bienveillante et efficace dans les questions histologiques parfois ardues abordées dans ce travail et dans d'autres.

Qu'il soit assuré de notre reconnaissance.

- A nos amis et aînés dans la spécialité

- Ch. BAPTISTE
- P. GADOT
- J. OUDOT
- H. QUILICHINI
- R. QUINCY
- D. GREGOIRE
- B. BOULUD
- Ch. MARTIN
- Ph. ROMANET

- A nos amis dans la spécialité

- Ch. DUBREUIL
- R. DUMONT
- J.L. COSTANTINI
- J.L. PIGNAL
- M. PANSU

- A tout le personnel du service d'ORL de l'hôpital de la Croix Rousse et du Pavillon U.

- A tout le personnel du centre d'audiophonologie.

I N T R O D U C T I O N

=====

Les dysplasies du larynx correspondent à une entité anatomo-clinique dont l'aspect histologique peut être très varié, allant de la simple hyperplasie jusqu'à un aspect voisin du carcinome in situ.

Leur apparence endoscopique est, elle aussi, extrêmement protéiforme : laryngite pachydermique rouge ou blanche, leucoplasie, papillome ; elles constituent donc la majeure partie de ce qu'il est convenu d'appeler les laryngites chroniques.

Leur relation étroite avec le cancer laryngé en font parfois de véritables états-précancéreux et leur traitement constitue par là-même une thérapeutique préventive du cancer.

C'est dire l'intérêt de leur étude clinique, reposant entièrement sur les données de l'examen laryngé qui a considérablement bénéficié de l'emploi de la microlaryngoscopie en suspension.

C'est dire, également, la difficulté de la conduite thérapeutique, qui devra toujours trouver le juste milieu entre une attitude timorée et un geste trop agressif, en gardant cependant toujours à l'esprit, le risque de dégénérescence.

L'étude de 83 cas seulement, car particulièrement significatifs, observés dans le service de Monsieur le Professeur J. GAILLARD à l'hôpital de la Croix Rousse, permettra de dégager les aspects cliniques et histologiques les plus fréquemment rencontrés, ainsi que le traitement qui peut être proposé.

H I S T O R I Q U E

=====

Les états précancéreux laryngés sont connus depuis le siècle dernier puisque VIRCHOW, dès 1860, donne une description très complète de la laryngite chronique pachydermique postérieure et en souligne la dégénérescence fréquente.

Au niveau de la peau, ces lésions étaient connues depuis le XVIII^e siècle où l'on s'était rendu compte du rôle du goudron de houille dans l'apparition de cancers cutanés chez les ramoneurs.

Pour la majorité des auteurs, la kératose laryngée constituait le seul aspect précancéreux typique et il fallu attendre l'introduction de la laryngoscopie directe en suspension, et surtout, l'utilisation du microscope optique, pour voir l'évolution des idées s'acheminer vers une conception plus large de l'état précancéreux et de la dyplasie.

Cette évolution a bénéficié, outre l'amélioration des techniques endoscopiques au niveau du larynx, de différents travaux histo cliniques effectués sur le col utérin, dont la muqueuse est de même type que la muqueuse laryngée. C'est HINSELMANS qui, ayant découvert la colposcopie en 1937, dresse le cadre des différentes anomalies cytologiques et architecturales rencontrées au niveau de cette muqueuse et les réunit sous le terme de dyplasie.

Au niveau du larynx, plusieurs dates marquent l'évolution des conceptions des dyplasies :

- En 1937 : JACKSON et JACKSON, dans leur traité sur le larynx et ses maladies, considèrent comme état précancéreux, tout état histologiquement anormal intermédiaire entre l'état normal et le cancer.

Il faut attendre 1952 pour que GROSSMAMM et MATHEWS précisent par des preuves histologiques l'évolution d'une laryngite hypertrophique en cancer in situ, passant par le stade de kératose. .

D'autres auteurs comme PUTNEY et O'KEEFE, ainsi que MILLER et FISCHER distinguent 2 stades de progression : l'hyperplasie épithéliale et la kératose, puis le stade de kératose maligne et cancer in situ.

Cependant, ce n'est qu'en 1959 que les travaux de CRANCOVANER (30) aux Etats-Unis et de KLEINASSER (79-83) en Allemagne mettent en évidence un stade histologique intermédiaire appelé "atypie épithéliale" ou "epithelium instable".

Depuis lors, cette classification progressive des dyplasies en 3 stades de gravité de plus en plus accentuée recueille l'accord de la majorité des auteurs modernes, malgré d'importantes différences dans la terminologie employée.

CHAPITRE I

=====

- RAPPEL HISTOLOGIQUE -

- DEFINITIONS -

- CLASSIFICATION -

I - HISTOLOGIE NORMALE DE LA MUQUEUSE LARYNGEE

Se trouvant au carrefour des voies respiratoires et des voies digestives supérieures, le larynx présente histologiquement deux types de muqueuse :

- une muqueuse constituée d'épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé, type malpighien, par analogie à l'épithélium kératinisé constituant l'épiderme.

- une muqueuse de type respiratoire, constituée par un épithélium cylindrique cilié.

Ces 2 types d'épithélium sont inégalement répartis dans le larynx :

- . au niveau de l'épiglotte, les 2 faces sont revêtues d'épithélium malpighien.

- . La cavité laryngée, par contre, est tapissée d'épithélium cylindrique cilié à l'exception de la face supérieure des cordes vocales et des replis aryépiglottiques.

- . La sous-glote présente un épithélium de type respiratoire, en continuité avec celui de la trachée et des bronches.

Outre ces 2 types d'épithélium, la muqueuse laryngée est constituée d'un chorion ainsi que de glandes sero-muqueuses qui lui sont annexées.

Nous rappellerons brièvement l'aspect histologique de ces différents éléments avant d'exposer le problème de l'évolution normale de l'épithélium laryngé.

A - L'EPITHELIUM PAVIMENTEUX STRATIFIE non kératinisé comprend 3 couches cellulaires distinctes dont les 2 premières correspondent au corps muqueux de MALPIGHI.:

- La couche germinative ou basale est formée d'une seule assise de cellules prismatiques ou cubiques, à limites souvent peu précises, avec, à leur pôle inférieur, des denticulations semblant se fixer sur la membrane basale. Les noyaux sont volumineux, avec des nucléoles visibles ; certains sont en mitose. Leur cytoplasme est basophile.

- La couche spino cellulaire comporte un nombre variable d'assises (de 4 à 20). Les cellules constitutives sont polyédriques, faiblement basophiles, à noyaux volumineux. Des espaces intercellulaires renferment un liquide de diffusion et sont traversés par des "ponts d'union" reliant les cellules et leur donnant un aspect épineux. Des tonofibrilles passent d'une cellule à l'autre par leur intermédiaire. On observe rarement des cellules en mitose.

- La couche superficielle, mal délimitée, est formée de plusieurs rangées de grandes cellules aplaties, plus ou moins altérées, dont le noyau est bien visible, sans pycnose. La desquamation cellulaire se produit sans kératinisation.

B - EPITHELIUM CYLINDRIQUE CILIE

C'est l'épithélium de type respiratoire. Il est en fait pseudo-stratifié, c'est-à-dire que, malgré leur taille différente en hauteur, toutes les cellules s'insèrent sur la basale.

Il est formé de 3 types cellulaires engrenés par des digitations issues de leurs faces latérales.

- Les cellules cylindriques ciliées sont les plus nombreuses et

les plus superficielles, elles possèdent à leur pôle apical de nombreux cils d'environ 5 microns.

- Les cellules caliciformes à mucus sont ouvertes à leur sommet et contiennent des grains de mucigène facilement identifiables.

- Les cellules basales, petites, n'atteignent pas la surface de l'épithélium. Peu différenciées, elles présentent des mitoses fréquentes et constituent une assise germinative.

C - LE CHORION

Séparé de la muqueuse par une membrane basale continue, le chorion présente différents aspects suivant la zone étudiée :

- Abondant et lâche au niveau de la face antérieure de l'épiglotte, et des replis glosso-épiglottiques, il contient des fibres élastiques et conjonctives parcourues de fines artérioles.

- Au niveau des cordes vocales, les fibres élastiques forment 2 couches séparées : l'une, grêle, sous épithéliale, l'autre, plus profonde, en contact avec le muscle thyro aryténoïdien inférieur (muscle vocal). Elles sont séparées par un espace facilement décollable lors des oedèmes inflammatoires constituant l'espace de REINKE.

- On rencontre des follicules lymphoïdes clos dans le stroma, particulièrement abondants au niveau de la région sous-glottique et du bord libre des cordes.

D - LES GLANDES

De type séreux ou muqueux, elles sont annexées à l'épithélium et se rencontrent au niveau de toute la muqueuse excepté les cordes vocales.

Elles sont très nombreuses au niveau des bandes et des ventricules.

E - EVOLUTION DE LA MUQUEUSE LARYNGEE AU COURS DE LA VIE :
LA METAPLASIE.

La muqueuse laryngée chez l'embryon, est normalement de type cylindrique cilié. Peu à peu, elle va se transformer en type pavimenteux stratifié.

Les travaux de RUCKES et CAUSE (136) ont montré en effet que la disposition du revêtement muqueux au niveau des bandes ventriculaires, normalement de type respiratoire, présentait des îlots d'épithélium pavimenteux augmentant au cours de la vie :

- dans 41% des cas chez le nouveau né
- dans 46% des cas chez l'adulte de 21 à 40 ans
- dans 76% des cas entre 61 et 80 ans.

Cette influence de l'âge serait le fait d'une métaplasie d'irritation mécanique associée à une irritation "toxique" où le tabac et l'alcool jouent un rôle primordial. Nous verrons ultérieurement que ces facteurs sont prépondérant dans l'apparition de l'hyperplasie.

Plus récemment CVETOJEVIC-SAVIC et DORDEVIC (31) ont pratiqué une étude systématique sur 74 larynx de sujets âgés de 1 jour à 78 ans et ont montré les faits suivants :

- Il ne semble pas exister d'uniformité entre la disposition et l'extension entre épithélium respiratoire et épithélium stratifié au niveau de la muqueuse laryngée.

- Il existe de grandes différences individuelles entre sujets de même âge.

- Au cours de l'embryogénèse, certaines modifications existent déjà qui seront majorées plus tard par des facteurs inflammatoires et irritants.

Enfin, différents auteurs italiens ont démontré que l'épaisseur de l'épithélium laryngé diminuait avec l'âge alors que la fréquence des mitoses augmentait (63).

Cette augmentation de l'index mitotique associée à celle de la métaplasie concourent à faire du larynx des sujets âgés, un organe à "haut risque" cancéreux.

II - LA DYSPLASIE

A - ASPECT HISTOLOGIQUE

Le terme de dysplasie, crée en 1937 par HINSELMANS à propos du col utérin, correspond éthymologiquement à un modelage tissulaire défectueux. Elle associe un bouleversement architectural et des atypies cellulaires plus ou moins marquées.

En théorie, on distingue 3 types de dysplasies :

- l'anaplasie : défaut total de maturation
- la prosoplasie : maturation excessive
- la métaplasie : transformation d'un type tissulaire en un autre.

L'édification de l'épithélium malpighien est sous la dépendance de 4 phénomènes dynamiques conjugués (DE BRUX).

1°) La croissance cellulaire qui réalise un équilibre entre la diminution du noyau et l'augmentation du volume cytoplasmique, objectivée par le rapport nucléo-cytoplasmique.

Sa dysharmonie réalise la DYSCARIOSE : rétraction incomplète des noyaux qui restent volumineux, jusqu'à la surface. La chromatine est mal opacifiée et reste hétérogène, condensée par endroit, séparée par des espaces clairs.

2°) La différenciation caractérisée par l'existence d'espaces inter-cellulaires et de structures de jonction (tonofibrilles, ponts d'union), l'aspect polygonal des cellules et leurs affinités tinctoriales (eosinophilie etc...).

- 3°) La stratification avec aplatissement des cellules et structures pavimenteuses.
- 4°) La maturation enfin qui est caractérisée par une involution nucléaire vers la pycnose, avec présence d'éléidine cytoplasmique puis kératinisation dans le cas des épithélium kératinisés. Les épithéliums non kératinisés ne présentant pas, bien entendu, cette maturation cornée.

Les anomalies de cette maturation sont regroupées sous le terme de DYSKERATOSE et associent :

- un noyau atypique, double ou multinuclée, parfois hyperchromatique.
- une maturation brutale du cytoplasme avec kératinisation à n'importe quelle hauteur de la couche de Malpighi, atteignant une seule ou un petit nombre de cellules.

La kératinisation, elle même, peut revêtir 2 formes :

- orthokératosique : avec présence de grains d'éléidine et pycnose nucléaire progressive, c'est le processus normal de maturation.
- parakératosique : avec kératinisation très brutale et persistance des noyaux.

Lorsque ces différents mécanismes sont perturbés, on parle de dysplasie. Celle-ci atteint son maximum dans le cancer, où tous les processus de régulation sont dépassés.

B - CLASSIFICATION DES DYSPLASIES

Par analogie avec la classification des dysplasies du col utérin, on peut distinguer au niveau de la muqueuse laryngée trois degrés de bouleversement cyto architectural croissant :

1er degré : a) Hyperactivité basale ou hyperplasie sans kératinisation

Cette hyperplasie peut être soit :

- plane : la couche basale est pluristratifiée avec 3 à 6 assises

cellulaires. Ces cellules conservent leur caractère germinatif et sont dépourvues de desmosomes. La membrane basale reste rectiligne ou dessine des crêtes épidermiques très minimes. Les cellules superficielles restent normales.

- endophytique : réalisant alors l'ACANTHOSE. La couche basale et la couche spino cellulaire sont très hyperplasiées par endroit, voisinant avec des zones normales ou moins hyperplasiques. Cette irrégularité donne naissance à des crêtes épithéliales qui s'enfoncent dans le chorion sous-jacent.

- exophytique : elle est alors associée à une hyperplasie des couches de surface pouvant s'accompagner d'une prolifération du chorion sous-jacent ; cette hyperplasie est alors centrée par des axes conjonctivo-vasculaires (prolifération didermique) réalisant l'aspect du PAPILLOME.

Cette hyperplasie épithéliale simple correspond seulement à une hypertrophie des couches normales de l'épithélium sans que l'on puisse parler véritablement de bouleversement architectural.

Par contre l'apparition d'une métaplasie cornée constitue un élément franchement anormal au niveau de la muqueuse et correspondra donc au premier stade des dysplasies :

1er degré : b) Hyperactivité basale ou hyperplasie avec kératinisation (Dysplasie de faible degré).

Dans ce cas, la classification se fera suivant l'aspect de la kératinisation de surface accompagnant l'hyperplasie :

- Variété plane : elle réalisera la leucoplasie (de leucos : blanc, et plassein : formation) ou leucokératose, qui pourra s'accompagner ou non d'hyperacanthose dans les couches profondes.

- Variété exophytique : elle réalisera 2 aspects :

. la pachydermie ou kératose "vraie" avec développement important de la cornification en surface, formant une véritable cuirasse.

. le papillome corné présentant des digitations avec des axes conjonctivo-vasculaires.

2ème degré : Dysplasie de moyen degré.

ou dysplasie régulière (DE BRUX)

L'hyperacanthose s'accompagne ici de dyscaryose discrète : anomalies des noyaux avec augmentation de volume peu marquée, multinucléation, hyperchromatisme discret. Ces cellules anormales se retrouvent isolées ou en amas dans la couche moyenne, la maturation redevient tout à fait normale en surface.

L'aspect de la muqueuse est d'autre part tout à fait semblable à celui décrit dans le 1er degré, réalisant des variétés planes, endo ou exophytiques, kératinisées ou non.

3ème degré : Dysplasie de haut degré

Encore appelées dysplasies aggravées ou irrégulières.

La muqueuse est ici caractérisée par une grande richesse cellulaire et un aspect vertical des noyaux. L'hyperplasie est toujours très prononcée avec hyperacanthose.

La différenciation est perturbée ; les éléments indifférenciés montant jusqu'aux dernières couches superficielles sont très nombreux.

Il persiste cependant une à deux assises cellulaires normalement stratifiées en surface.

Les troubles de maturation se traduisent par :

- une dyscaryose sévère : hyperchromatisme majeur, anisocaryose, anomalie de forme, inversion du rapport nucléocytoplasmique, anomalies chromatiniennes.

- une dyskératose disséminée dans toutes les couches cellulaires. S'il y a kératinisation en surface, celle-ci se fera sur le mode ortho ou parakératosique.

- les mitoses sont nombreuses et montent très haut en superficie, souvent atypiques (polyploïdies).

Tous ces éléments sont dispersés, nombreux, parfois groupés en amas, mais, fait capital, ne possèdent jamais de limite en hauteur avec la zone adja-

cente normale.

Il faut en outre souligner que cet aspect est parfois associé à un carcinome in situ.

Conjointement, l'inflammation du chorion sous jacent, siège d'infiltrats lympho-plasmocytaires et parfois de nécrose fibrinoïde, constitue un aspect franchement péjoratif et contribue à attribuer à ces dysplasies de haut degré une forte potentialité évolutive vers le cancer.

III - LE CANCER IN SITU

Il s'agit d'une tumeur maligne localisée à l'épithélium où elle a pris naissance, ne comportant ni propagation loco-régionale, ni métastase à distance.

A - DU POINT DE VUE HISTOLOGIQUE, il est caractérisé par deux sortes d'anomalies :

. Des anomalies cellulaires :

- atypies nucléaires : gigantisme, noyaux souvent polylobés, hyperchromatisme, augmentation de taille et de nombre des nucléoles.
- anomalies cytoplasmiques : irrégularité de taille et de forme, basophilie, augmentation du rapport nucléo cytoplasmique.
- anomalies des mitoses :
 - soit quantitatives : mitoses anormales (pluripolaires) en nombre excessif avec anomalie de position des chromosomes et polyploïdie.
 - soit topographiques : mitoses dans les couches superficielles.

. Des anomalies architecturales :

- bouleversement structural avec aspect monomorphe de l'épithélium dont toutes les cellules revêtent le même type.
- discontinuité brutale entre le revêtement normal et le revêtement pathologique. Ceci est capital car cet aspect représente la différence principale entre le carcinome in situ et la dysplasie de haut degré : la limite du carcinome est nette verticale ou oblique vers la basale, semblant indiquer que la prolifération carcinomateuse se fait de la profondeur de

l'épithélium vers la surface. En outre, toutes les couches cellulaires sont intéressées par les anomalies nucléaires, jamais n'apparaît de maturation normale des cellules superficielles.

- La basale reste, par contre, toujours intacte, ce qui différencie ce stade du microcancer invasif où le chorion est envahi par des coulées néoplasiques. Cet aspect ne peut être prouvé avec certitude que sur des coupes seriées comprenant la totalité de la lésion.

Du fait de sa limite nette avec l'épithélium voisin, il semble que l'extension du carcinome in situ se fasse par continuité ; cependant, il est probable qu'il puisse y avoir de multiples points d'éclosion carcinomateuse, car il n'est pas rare de découvrir sur la même pièce histologique, plusieurs zones de cancérisation intraépithéliale et des foyers apparemment localisés dans des glandes et dans leurs conduits excréteurs.

B - DU POINT DE VUE DE LA DIFFERENCIATION HISTOLOGIQUE, la plupart des auteurs considèrent qu'il existe 3 stades de maturation croissante :

- le stade indifférencié : ou baso cellulaire marqué par une prolifération des cellules basales monstrueuses, sans kératinisation. Sur le plan clinique elle correspond à une lésion rouge ou rosée.

- le stade peu différencié ou Bowenoidé : Les cellules tumorales se chargent alors en kératine et réalisent des aspects de "perles cornées" ou de "globes cornés". Les cellules sont disposées en "tourbillons" autour d'un centre fortement kératinisé. Les irrégularités de stratification, les mitoses, les atypies cellulaires grossières sont de règle. Cliniquement ces lésions apparaissent blanchâtres ou légèrement rosées.

- le stade mature ou spino cellulaire. L'aspect se rapproche plus de l'aspect normal, les mitoses sont très fréquentes dans toutes les couches, mais plus des 2/3 des cellules conservent un aspect bien différencié. La lésion se présente comme une leucoplasie en voie de transformation maligne et apparaît cliniquement comme une lésion blanche plus ou moins cornifiée.

SEIFERTH et GLANZ (139) ont particulièrement étudié ces aspects et ont noté :

- 11% des cas dans le 1er stade
- 43% des cas dans le 2ème stade
- 46% des cas dans le 3ème stade.

IV - LES ETATS PRECANCEREUX

En 1965, dans son étude très complète sur les hyperplasies et états précancéreux du larynx, LEPAGE (92) choisit une définition en se basant sur les travaux de LEDERMAN (89) STEINER (146) et LINKE (96).

"L'état précancéreux est une lésion histologique montrant des cellules altérées, sans manifester de tendance infiltrante, et pour laquelle on peut affirmer qu'elle se transformera en cancer, soit sur la base de l'évolution connue de lésions similaires, soit sur la base de constatations statistiques".

Toutefois, LINKE insiste sur le fait que les états précancéreux qui subissent une transformation maligne dans 20 à 30% des cas, doivent être considérés comme des cancers "potentiels", véritables stades précoces du cancer.

Y. CACHIN et GERARD-MARCHAMT (25), en 1972, précisent plusieurs points capitaux dans la définition des états précancéreux :

- Celle-ci doit être anatomo clinique, associant un aspect macroscopique bien particulier avec des anomalies de structures histologiques.

- La notion d'état précancéreux doit être distincte de celle de cause favorisante (tabac-alcool).

- Dire, d'un état morbide, qu'il est précancéreux, relève en général de données d'expérience, c'est à dire subjectives, car il est très difficile d'avoir des données statistiques valables sur ce sujet, et ceci pour 2 raisons :

- 1) Il est toujours très difficile d'affirmer qu'il n'y a pas de carcinome au niveau d'un état précancéreux (leucoplasie par exemple). Cette affirmation ne peut reposer que sur un examen histologique après exérèse complète, interdisant ainsi toute étude ultérieure.

2) Une étude prospective et comparative valable sur l'évolution des états précancéreux nécessiterait, pour une étude statistique sérieuse, trois impératifs :

- un nombre important de sujets porteurs d'état précancéreux (1 000 environ).
- leur examen systématique biannuel sur une période de 10 à 20 ans.
- la comparaison avec un groupe témoin égal en nombre, exempts d'état précancéreux, surveillés de la même façon, afin de savoir s'il existe une différence significative entre les 2 groupes dans la survenue d'un **cancer**.
- il faudrait enfin que ces 2 groupes soient surveillés par le même médecin et que les coupes histologiques soient lues par le même anatomo-pathologiste, afin d'éviter toute variation d'interprétation individuelle.

Ces mises au point montrent la très grande difficulté à apporter des arguments irréfutables concernant tel aspect anatomo clinique réputé précancéreux. La prudence doit donc être de règle dans l'exploitation de ces données.

A la lumière de ces définitions, nous devons insister sur trois points qui nous paraissent fondamentaux, et qui expliqueront les raisons pour lesquelles nous avons voulu apporter quelques précisions dans la classification actuelle des états précancéreux du larynx.

1) On ne peut parler de dysplasie, au sens étymologique du terme, que lorsqu'il apparaît un élément anormal, architectural ou cytologique, au niveau de l'épithélium. Seule, la présence d'une "métaplasie cornée" au niveau du larynx entre dans cette définition, l'hyperplasie simple ne correspondant qu'à une hypertrophie des éléments normaux.

Par contre, la présence d'atypies nucléaires avec dyscariose ou dyskératose, accompagnée ou non de métaplasie cornée, qu'elle soit discrète ou aggravée, correspond tout à fait au terme de dysplasie.

2) Le rôle de l'inflammation du chorion nous paraît capital dans l'appréciation du pronostic histologique. Il serait souhaitable d'ajouter une graduation dans chaque stade de dysplasie, tenant compte de ce facteur.

Dans les cancers infiltrants, la "stroma réaction" est bien connue, puisqu'on peut en distinguer 3 types différents :

- Stroma dense, **fibroblastique** infiltré de lymphocytes, qui se voient surtout dans les cancers épidermoïdes différenciés.
- Stroma granulomateux, infiltré de cellules inflammatoires avec lympho plasmocytes.
- Stroma myxoïde, oedémateux, dans les cancers indifférenciés.

Dans les dysplasies, ces types de "stroma-réaction" sont beaucoup moins bien tranchés mais l'aspect infiltré et parfois nécrotique du chorion doit être considéré comme un aspect péjoratif, s'il **accompagne** une dysplasie de haut ou moyen degré. Pour KAMBIC et LENARD (75) cette réaction du mésenchyme est le reflet de la réactivité générale de l'organisme et s'accompagne de changements au niveau de la membrane basale : la couche basilaire des cellules devient PAS positive par charge en glycogène de leur cytoplasme.

LEPAGE (92) précise, en outre, que lorsqu'une inflammation chronique du stroma est associée à une hyperplasie, la membrane basale peut être rompue par endroit, par migration lympho plasmocytaire du derme vers l'épithélium, à travers la basale.

Le cancer ne peut donc être affirmé uniquement sur une rupture de la basale, si celle-ci ne s'accompagne pas d'atypie nucléaire et de trouble de maturation épithéliale sur toute l'épaisseur de la muqueuse.

3) Le carcinome in situ (C.I.S.), considéré par de nombreux auteurs comme un stade évolué de dysplasie, doit être considéré comme un cancer à part entière.

Y. CACHIN (25) le souligne en précisant qu'il s'agit d'un "état morbide associant un aspect clinique qui serait volontiers celui d'un précancer et un aspect histologique qui permet de conclure à l'existence d'un cancer vrai.

Cet aspect correspond, en effet, à l'étape initiale de développement d'un "cancer".

Cette lésion, dont l'entité a été révélée en 1932 par BRODERS, est actuellement comprise dans la classification internationale TNM, correspondant au stade T0 ou T.I.S. carcinome infraclinique.

En fait, plusieurs critères obligent le spécialiste à traiter le C.I.S. en véritable cancer :

a) critères évolutifs

KLEINSASSER (80) en 1963, sur 20 malades atteints de C.I.S. laryngés, constate le développement de 18 cancers infiltrants après une moyenne de 6 ans d'évolution, ces malades n'ayant fait l'objet que de biopsie-exérèses limitées et d'une surveillance.

Sur 14 malades présentant un C.I.S. et traités par corpectomie plus radiothérapie, il n'observe que trois cancers infiltrants.

SEIFFERTH (138) constate l'évolution des C.I.S. en cancer infiltrant avant la cinquième année dans 75% des cas, et au cours de la première année dans près de 50% des cas.

MILLER et FISCHER (108) ne constatent que 15,7% d'évolution vers des cancers infiltrants mais après avoir pratiqué un traitement chirurgical et radiothérapique.

Au niveau de l'épithélium du col utérin, dont nous avons souligné les analogies avec celui du larynx, PETERSEN laissant évoluer des lésions préinvasives chez 84 malades, a vu apparaître un carcinome invasif dans 33% des cas au bout de 9 ans.

En 1971 DEROUT, DE BRUX et LEROUX-ROBERT (37) ont pratiqué une importante étude sur le potentiel évolutif des lésions précancéreuses du larynx et ils en concluent que les cellules présentent, depuis le premier stade de la différenciation jusqu'au stade de prolifération anarchique et indépendant, 5 stades intermédiaires :

- . Epithélium actif
- . Hyperplasie basale active et indifférenciée
- . Hyperplasie avec bouleversement architectural
- . Apparition d'anomalies nucléaires
- . Apparition d'anomalies mitotiques (C.I.S.)
- . Rupture de la membrane basale (carcinome microinvasif).

Il existe une filiation indéniable entre ces stades. Ce fait exprimé en pourcentage d'évolutivité cancéreuse, suivant le stade précancéreux défini morphologiquement, fait apparaître les constatations suivantes :

- le carcinome in situ a une probabilité évolutive de 100%. Cette lésion doit être considérée comme cancéreuse bien qu'intra épithéliale.

- l'hyperplasie avec bouleversement architectural et anomalies nucléaires aura une probabilité évolutive de 50%. C'est cette lésion qui doit être considérée comme véritablement précancéreuse au sens statistique du terme.

Mais il faut souligner, ajoutent les auteurs, que chaque muqueuse épidermoïde possède une modulation particulière dans le déroulement de la cancérisation et, pour un même aspect morphologique, une dysplasie laryngée irrégulière sera de pronostic plus grave que la même dysplasie au niveau du col utérin.

° Outre ces critères évolutifs faisant ranger le carcinome in situ dans la rubrique des cancers, il existe :

b) Les critères histologiques

Ceux-ci sont d'abord liés à la technique de prélèvement du matériel biopsique. Il est en effet impossible à l'anatomo-pathologiste d'affirmer que le C.I.S. existe seul si deux impératifs ne sont pas remplis :

- une exérèse complète des lésions sans traumatisme biopsique avec des prélèvements effectués suffisamment en profondeur pour préciser l'état du chorion.

- des coupes sériees, rigoureuses sur la totalité de la pièce qui, seules, peuvent écarter l'envahissement du stroma en un point.

Mais le résultat ne donnera des précisions qu'à l'endroit où le prélèvement aura été effectué et ne permettra jamais de préjuger de l'état de la muqueuse alentours.

W. BAUER (11) a étudié le pourcentage d'atteinte simultanée de la muqueuse laryngée, par un carcinome invasif et un carcinome in situ. Sur 354 pièces opératoires, il découvre la présence de C.I.S. dans la proximité de la lésion invasive dans 76% des cas de carcinomes kératinisants et dans 26% des carcinomes sans kératinisation. Dans ce dernier cas, la zone présentant des atypies nucléaires était beaucoup moins étendue que dans les aspects kératinisés.

L'auteur déclare, d'autre part, que la présence de C.I.S. au niveau d'une biopsie isolée est presque toujours le signe d'un cancer invasif associé. Il n'a noté que 10 cas de C.I.S. totalement isolés pendant une période de 5 ans.

Ceci est en accord avec la plupart des auteurs américains qui pensent que le carcinome in situ ne constitue pas une entité particulière, mais serait un mode de dissémination intra épithéliale d'un cancer invasif.

Quoiqu'il en soit, le C.I.S. doit absolument être considéré comme un véritable cancer préinvasif et traité en conséquence ; "l'expectative armée" n'a plus cours à ce stade.

En ce qui concerne les limites entre dysplasie de haut degré et carcinome in situ, elles peuvent paraître, histologiquement, assez minimes, aussi l'interprétation n'en sera-t-elle pas toujours aisée. Il faudra accorder une importance particulière à certains détails :

- retours à une stratification normale des cellules de surface dans les dysplasies.

- changement très brutal, à l'emporte pièce, entre épithélium normal et carcinome in situ, atteignant toutes les couches, alors que la dysplasie reste très disséminée, les cellules atypiques se regroupant en amas dispersés.

Mais il faut reconnaître que les différences sont parfois minimes entre dysplasie de haut degré et carcinome in situ bien différencié et c'est souvent la quantité d'atypies cellulaires qui fera pencher l'histologiste vers le carcinome.

En fait, c'est la réversibilité du processus dysplasique qui constitue sa véritable caractéristique, le C.I.S. n'étant jamais réversible, comme si la muqueuse parvenue à ce stade de bouleversement cyto architectural ne pouvait plus faire machine-arrière.

AUERBACH. (8) l'a clairement montré en pratiquant des coupes sériees de 942 larynx. Alors que le pourcentage d'atypies augmentait en relation avec la consommation de tabac, les résultats étaient sensiblement égaux chez les individus qui n'avaient jamais fumé et chez ceux qui avaient cessé depuis au moins 5 ans.

V - CLASSIFICATION GENERALE

Après les diverses classifications proposées depuis 25 ans, qui ne faisaient état, à l'origine, que de deux stades évolutifs : - hyperplasie épithéliale avec ou sans kératose

- cancer in situ

la plupart des auteurs ont adopté la classification proposée par KLEINSASSER et LEPAGE, mettant l'accent sur le stade de dysplasie avec atypies cellulaires.

Nous n'avons, bien entendu, nullement l'intention de changer cette classification, mais nous y apporterons quelques adjonctions et précisions que nous avons déjà développées auparavant ; à savoir :

- l'hyperplasie simple sans kératose n'est pas une dysplasie et ne peut donc être traitée d'état précancéreux.

- le carcinome in situ n'est pas un état précancéreux, mais bien un cancer au début, parfois très long à devenir invasif, mais jamais réversible.

- les dysplasies dont le chorion est inflammatoire sont plus péjoratives que celles dont le stroma est normal.

- Les différents degrés de dysplasie semblent bien être en filia-
tion croissante à la lumière de leur pourcentage d'évolutivité cancéreuse.

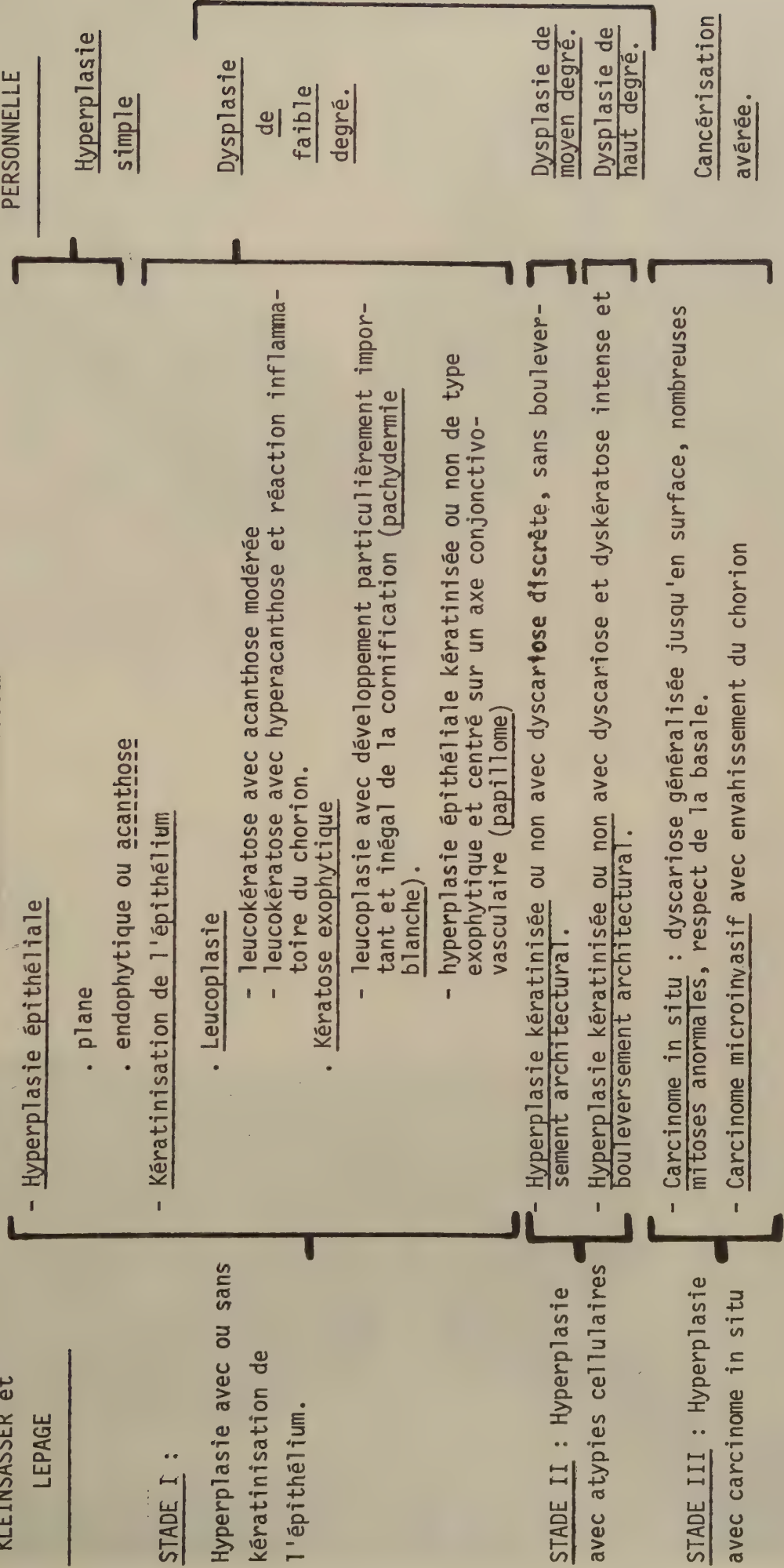
Ces différents stades sont représentés sur le tableau ci-contre.

CLASSIFICATION GENERALE DES DYSPLASIES LARYNGEES

CLASSIFICATION DE
 KLEINSASSER et
 LEPAGE

ASPECTS HISTOLOGIQUES

CLASSIFICATION
 PERSONNELLE



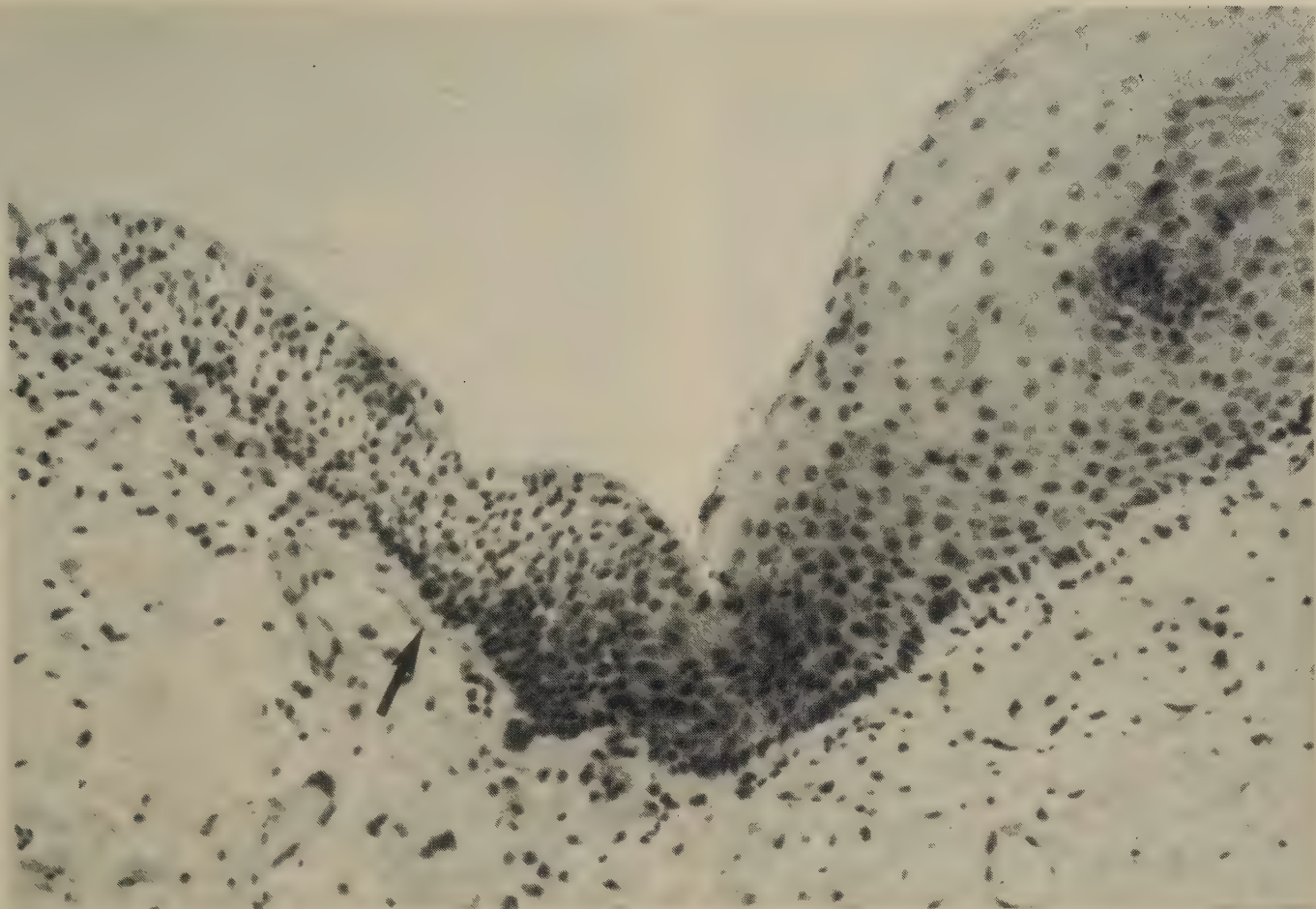


fig. 1 - Ex 1 26591 HPS - Hyperplasie simple et plane.

La flèche montre la séparation entre épithélium normal et hyperplasique.



fig. 2 - 69-744 HPS - Hyperplasie papillomateuse



fig. 3 (Ex J 33802 HPS)
Leucokératose et infiltrats inflammatoires
intra-épithélial (flèches)

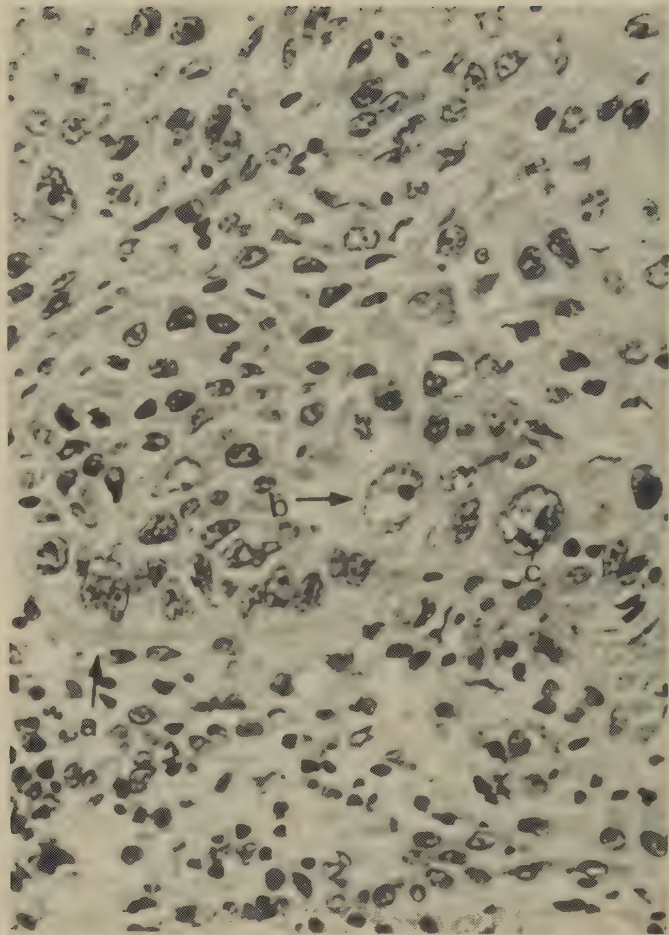
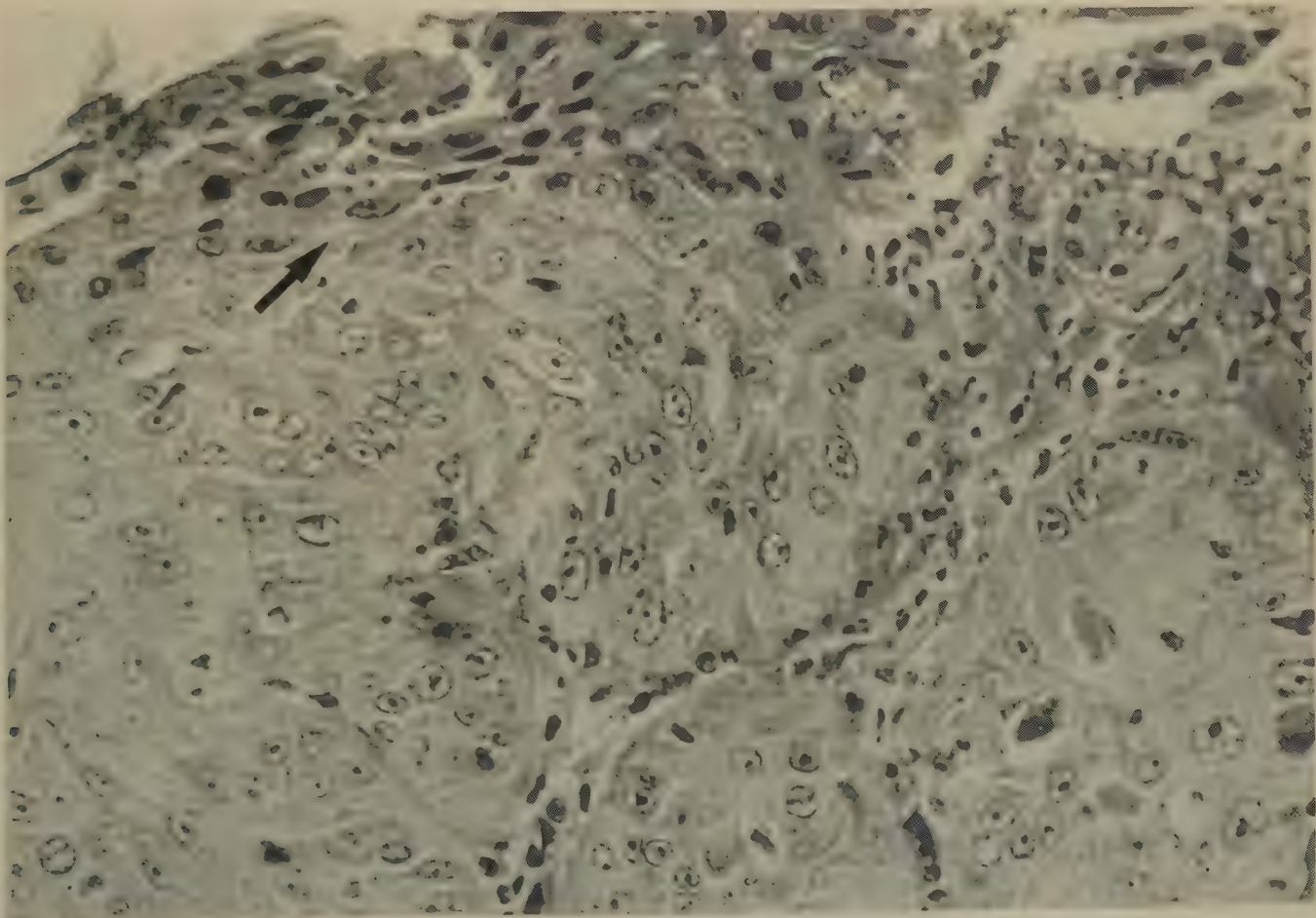


fig. 4 (Ex H 24037 HPS)
Dysplasie de haut degré
Respect de la basale (a), anisocaryose (b),
gros nucléoles (c).



fif. 5 - (Ex 36218 HPS)
Dysplasie de haut degré-Noter la maturation normale en surface : horizontalisation des

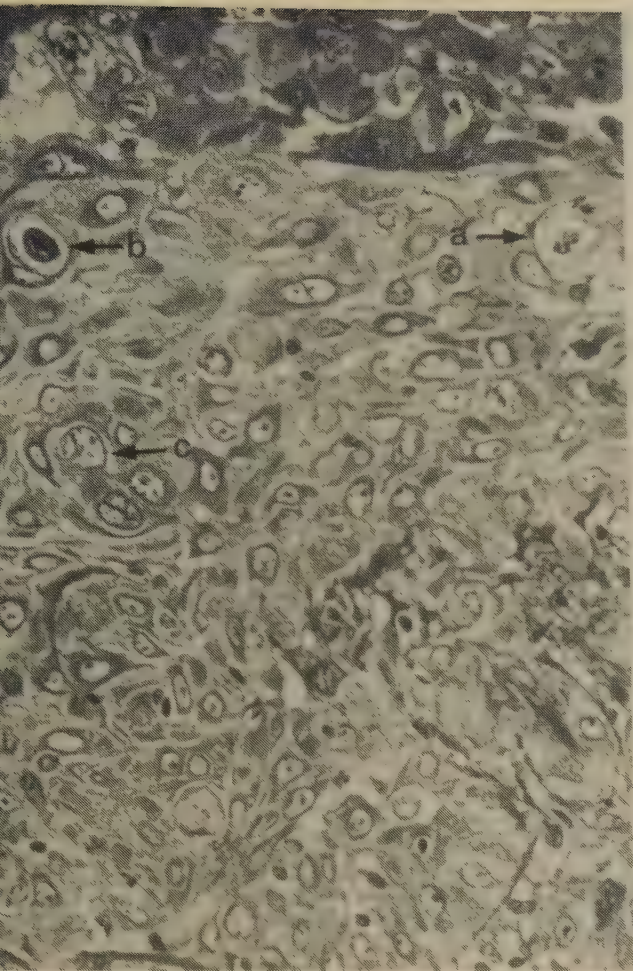


fig. 6 (J 33700 HPS)

Aspect de carcinome in situ avec mitose (a),
hyperkératose (b) anisocytose et anisocaryose (c)

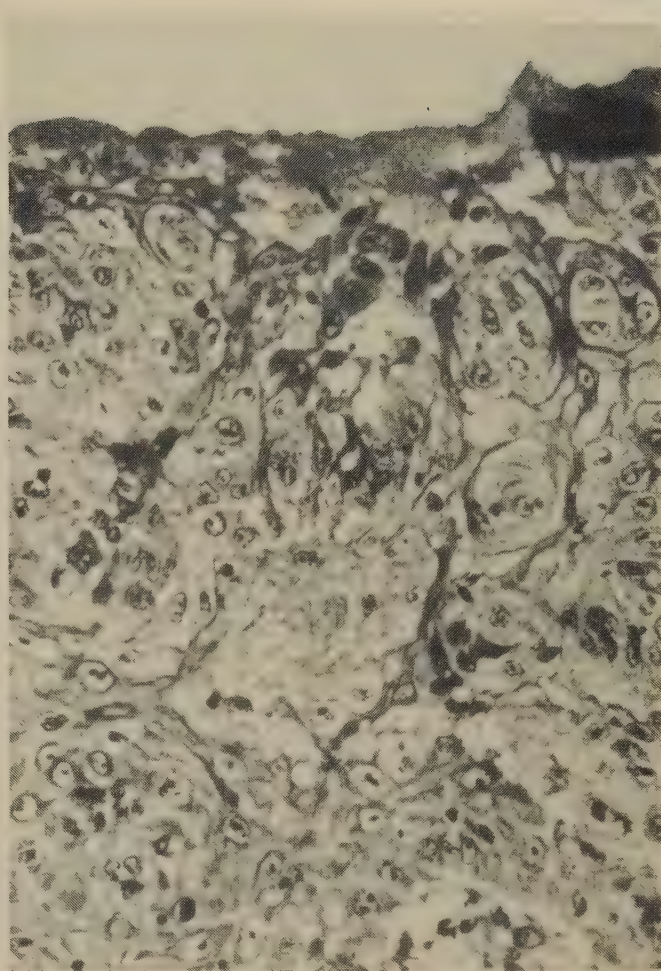


fig. 7 (Ex 127458)

Transformation carcinomateuse du revêtement
dans un carcinome microinvasif
Les massifs carcinomateux dessinent des
lobules intraépithéliaux.

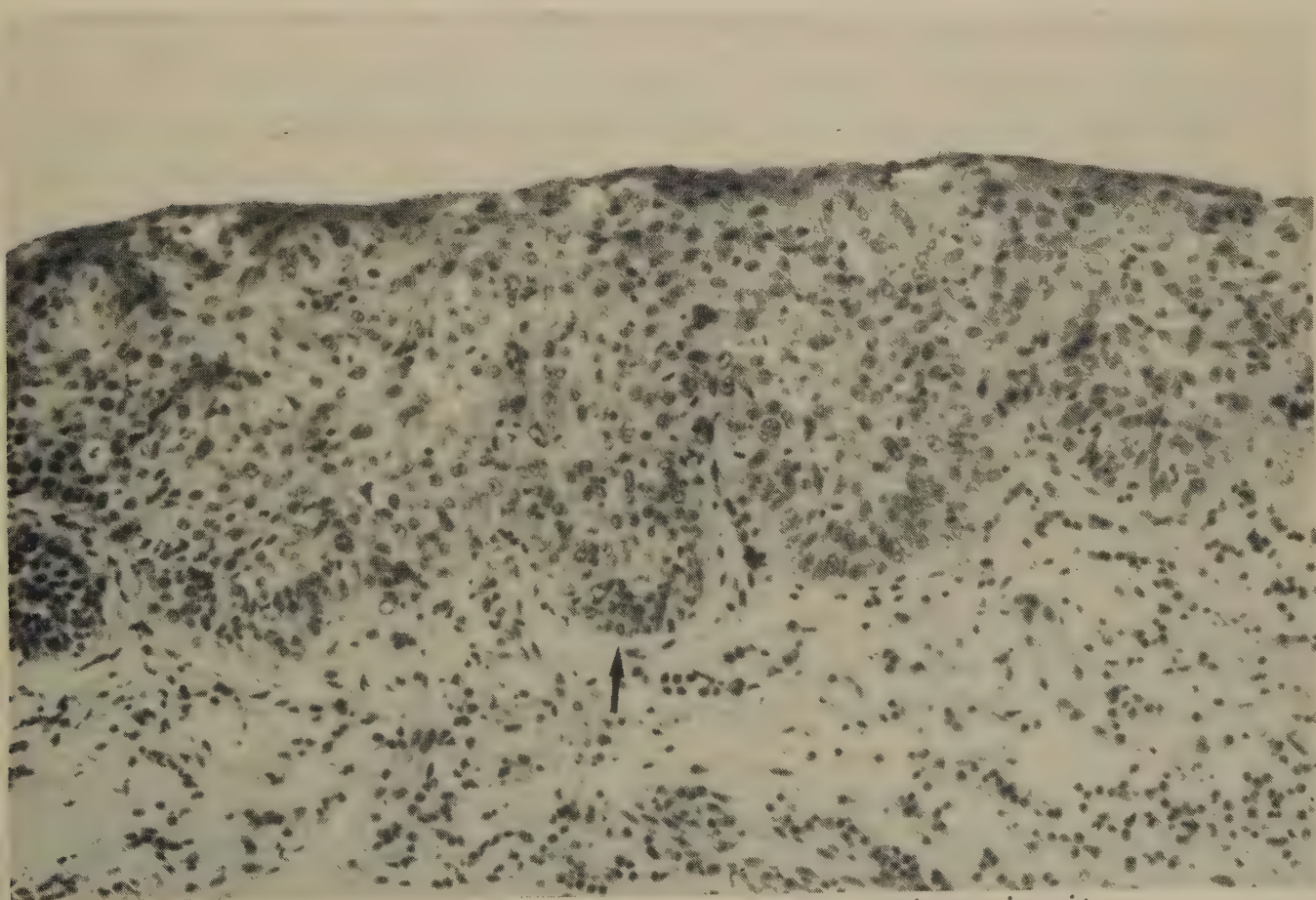


fig. 8 (Ex V74-1210) Carcinome in situ

Noter le bouleversement cytoarchitectural jusqu'à la surface de l'épithélium, mais
le respect de la basale.

CHAPITRE II

ETUDE CLINIQUE.

Nous étudierons successivement dans ce chapitre :

- l'âge de découverte de ces dysplasies ;
- l'influence du sexe dans l'apparition des dysplasies.
- les états prédisposants : conditions étiopathogéniques.
- enfin, les moyens du diagnostic, principalement la laryngoscopie en suspension qui permettra de mettre en évidence différentes formes morphologiques et topographiques.

I - INFLUENCE DE L'AGE

DEROUT, DE BRUX et LEROUX-ROBERT (36) ont étudié, sur 650 lésions laryngées, les différentes répartitions d'âge suivant le type d'atteinte :

Pour les dysplasies régulières, la moyenne d'âge est de 55,5 ans (54 ans pour les pachydermies et leucoplasies, 56,8 ans pour les papillomes) avec un maximum de fréquence entre 45 et 65 ans.

Pour les cancers in situ la moyenne d'âge est de 60,3 ans, alors qu'elle est de 58 ans pour les cancers invasifs, avec un maximum de fréquence entre 55 et 59 ans.

Mac GAVRAM (97) note un âge moyen de 59 ans dans l'apparition des kératoses avec atypies, alors qu'il n'est que de 53 ans dans les statistiques de NORRIS et PEALE (116), les kératoses cancérisées apparaissent plus tard, vers 59 ans.

L'apparition de kératose avec atypies, de cancer in situ et de cancer invasif se produit donc entre 55 et 60 ans. Ce maximum de fréquence correspond

chez l'homme à l'andropause, ce qui fait présager du rôle hormonal de la testostérone sur le larynx, sa chute brusque provoquant une fragilisation accrue de l'organe vis-à-vis du cancer.

II - INFLUENCE DU SEXE

Le sexe masculin est atteint dans une majorité écrasante des cas entre 83% et 95% suivant les auteurs.

Sur 86 kératoses avec atypies NORRIS et PEALE dénombrent 91% d'hommes et 9% de femmes.

Dans les tumeurs bénignes laryngées, DEROUT et Coll. (36) dénombre 86% d'hommes et 14% de femmes ce pourcentage montant à 95% d'hommes contre 5% de femmes en cas de cancérisation avérée.

III - LES FACTEURS ETIOPATHOGENIQUES

Nous envisagerons l'étude des facteurs endogènes :

- . Obstruction nasale et infection rhinopharyngée.
- . Infections bronchiques
- . Diabète, goutte
- . Les carences en vitamine A

- et les facteurs exogènes comme :

- . les poussières
- . les fumées
- . le rôle du tabac
- . le rôle de l'alcool
- . le malmenage vocal.

Enfin, certains facteurs seront propres à l'évolution des papillomes :

- . les virus
- . les hormones.

A - FACTEURS ENDOGENES

Ils groupent tous les processus pouvant agir directement sur le larynx provoquant ou perpénisant un état inflammatoire et provenant d'un terrain particulier propre au sujet.

a) L'obstruction nasale et l'infection rhino pharyngée agissent par plusieurs mécanismes :

- la suppression du filtre nasal de l'air inspiré, ainsi que son réchauffement, va mettre directement en présence le larynx avec les poussières extérieures.

- l'existence d'une infection chronique avec écoulement purulent au niveau du rhinopharynx, va entraîner une inflammation laryngée chronique. Les sinusites chroniques, en particulier, vont provoquer une stagnation des sécrétions purulentes lors du décubitus qui pourront entretenir un état inflammatoire diffus de l'hypopharynx et de la commissure laryngée postérieure.

b) Les infections bronchiques et en particulier la bronchite chronique, par la toux et l'expectoration qu'elles entraînent, vont concourir à provoquer un état inflammatoire et irritatif du larynx, s'accompagnant de dysphonie.

NISKANEN (114) a montré que, lors de bronchites chroniques, il existait des métaplasies dans les territoires pulmonaires infectés, dans les bronches qui les drainent, ainsi que sur la trachée et le larynx.

c) Les désordres métaboliques comme la goutte ou le diabète provoquent aussi des laryngites chroniques évoluant vers des dysplasies. Ces états inflammatoires ne se rencontrent cependant que dans les cas de graves perturbations métaboliques et ne touchent qu'un petit nombre de malades.

d) L'action de la vitamine A, surtout étudiée il y a 30 ans, ne fait plus l'objet actuellement de travaux récents car les carences vitaminiques sont devenues rares. On connaît depuis longtemps son rôle trophique sur les muqueuses, en particulier, rhino pharyngé.

WOLBACH et HOWE en 1925 (165) puis GRAHAM et CLERF en 1945 (60) ont bien montré que le déficit en vitamine A provoquait une kératinisation des épithéliums, alors que son apport pourrait faire disparaître une kératose laryngée. LAWRENCE en 1960 (88) a démontré que la vitamine A, administrée localement, provoquait une inhibition de la kératinisation au niveau de la cavité vestibulaire du hamster.

B - FACTEURS EXOGENES

Ils représentent les causes favorisantes majeures dans l'apparition des phénomènes dysplasiques.

a) Les poussières : Leur rôle dans la genèse des laryngites chroniques est étudié depuis quelques années. KOLOMAZNICK (84) en 1964, contrôlant systématiquement les larynx de 412 ouvriers de fonderie, retrouve 10 leucoplasies et 9 états précancéreux.

Ces lésions seraient dues au dégagement de 3,4 benzopyrène, hydrocarbure benzénique dont le rôle cancérigène a été expérimentalement prouvé. Cette substance se formerait dans l'air chaud à partir de substances organiques contenues dans le sable.

ZENK (166) cite plus de 100 substances cancérigènes par inhalation, en particulier les gaz d'échappement des moteurs ; l'auteur insiste avec raison, sur la difficulté de prouver l'origine professionnelle d'un cancer du larynx.

D'autres auteurs, en particulier italiens (CARNEVALLE-RICCI (26) ont étudiés le rôle des poussières minérales et végétales au niveau du larynx. Il semble que leur action soit surtout en cause lors d'obstruction nasale chronique, supprimant ainsi le filtre naturel de l'air inspiré. Ils ont par ailleurs précisé

que l'influence des poussières dépend de leur concentration, mais aussi de leur taille et de leur dureté. Ces particules traverseraient la muqueuse, provoquant une réaction inflammatoire retrouvée chez 10% des ouvriers exposés, et entraîneraient une kératinisation secondaire.

Ces particules sont très nombreuses et l'on insiste actuellement sur le rôle de l'amiante dont l'effet cancérigène est prouvé au niveau du poumon.

b) Le rôle du tabac

Une étude pratiquée par AUERBACH, HAMMOND et GARFINKEL (8) en 1970, prouve de façon éloquante le rôle de la consommation de tabac dans l'apparition des dysplasies.

Après avoir étudié le rôle du tabac sur l'épithélium des parois bronchiques, ces auteurs, de 1964 à 1967 ont pratiqué des examens systématiques en coupes sériées sur 942 larynx prélevés lors d'autopsies chez des fumeurs habituels, des ex-fumeurs (arrêtés depuis 5 ans au moins) et des non fumeurs. Ils firent les constatations suivantes :

- pourcentage de cas présentant plus de 60% d'atypies nucléaires épithéliales par rapport à la consommation de tabac :

. non fumeurs	4%
. anciens fumeurs	3%
. fumeurs de cigares ou pipe	42%
. fumeurs de moins de 20 cig./j ...	36%
. fumeurs de 20 à 40 cig./j.....	72%
. fumeurs de 40 cig. et plus	85%

Dans ces 3 derniers cas, ils notent en outre, toujours à l'examen systématique :

- Présence de cancer in situ du larynx sans traduction clinique :

. fumeurs de moins de 20 cig./j ..	11%
------------------------------------	-----

- . fumeurs de 20 à 40 cig./j 16%
- . fumeurs de 40 et plus 18,5%

- Présence de carcinome microinvasif laryngé :

- . fumeurs de 20 à 40 cig./j 0,6%
- . fumeurs de 40 cig. et plus ... 1,1%

Ces chiffres parlent d'eux-même et constituent une preuve suffisamment explicite du rôle du tabac sur l'apparition des dysplasies et des carcinomes. Il faut noter aussi, comme nous l'avons vu antérieurement, la parfaite reversibilité des atypies nucléaires puisque les pourcentages d'atypies affectant les non fumeurs et les anciens fumeurs sont tout à fait identiques.

En ce qui concerne l'hyperplasie simple, les chiffres sont aussi très significatifs puisque l'on trouve une hyperplasie basale supérieure à 8 assises cellulaires seulement dans 7% des cas chez les non-fumeurs, mais à 31% des cas au-dessous de 20 cig./j et dans 48% des cas au-dessus de 40 cig./j. Dans ce dernier cas, aucun prélèvement ne comptait moins de 5 couches cellulaires basales : ils étaient donc tous hyperplasiques.

- Le tabac contient de nombreux agents irritants (acides, aldehydes) qui provoquent une laryngite inflammatoire chronique avec inhibition du mouvement ciliaire au niveau de l'épithélium respiratoire. Mais ce sont les agents cancérigènes qui sont le plus en cause : produits de combustion du tabac, mais aussi du papier à cigarette, ces substances, voisines des goudrons (benzanthracène et benzopyrène), provoquent des lésions papillomateuses lors de leur application sur les muqueuses (TERRACOL (154). WEILAND (162) en 1955 a ainsi provoqué des lésions pachydermiques et papillomateuses sur des larynx de lapin, avec cancérisation ultérieure ; et NISKANEN (114) a entraîné une métaplasie bronchique chez le rat après injection intratrachéale de goudron.

c) Le rôle de l'alcool

Celui-ci n'est pas établi de façon formelle au niveau du larynx, car son rôle serait indirect, provoquant une vasodilatation laryngée active

lors de l'absorption, action qui se retrouve au niveau de la circulation systémique. Le facteur proprement irritatif direct n'est véritablement en cause qu'au niveau des territoires en contact avec l'alcool au moment de la déglutition (face linguale de l'épiglotte, partie postéro-supérieure du larynx, hypopharynx).

Son association au tabac est particulièrement néfaste car les deux toxiques conjuguent leurs effets irritatifs : l'alcool, par l'intermédiaire de l'insuffisance hépatique qu'il entraîne, peut inhiber l'élimination de dérivés toxiques du tabac véhiculés par voie sanguine.

d) Le malmenage vocal est aussi un facteur traumatique qui entraîne fréquemment une métaplasie d'irritation au niveau du larynx.

Responsable de laryngites rouges ou de nodules des cordes vocales, il semble cependant difficile de l'incriminer isolément dans la genèse des dysplasies.

e) Dans le cas particulier des papillomes juvéniles, qui constituent une entité bien particulière dans les affections laryngées, deux facteurs étiologiques ont été avancés pour expliquer leur développement. Il faut bien **avouer** cependant, qu'à l'heure actuelle, leurs causes principales demeurent encore inconnues.

La théorie virale : les relations entre papillomatose, condylome acuminé et verrues ont été prouvées par les expériences de ULLMANN (158) en 1923. Cet auteur, à partir d'une émulsion provenant du broyage d'un papillome, s'inocule à lui-même le produit de broyage après scarification. Il voit apparaître des vésicules herpétiques se transformant en aspect verruqueux en quelques semaines. La même expérience est reproduite par le même auteur sur des chiens et même sur l'enfant de qui provient les papillomes et il constate les mêmes résultats.

Malheureusement, les expérimentateurs qui ont tenté de reproduire cette démonstration n'y sont jamais parvenus !

Plus récemment BOYLE et Mc COY (21) sont parvenus à identifier dans une biopsie de papillome, une particule virale responsable de papillomes cutanés et génitaux humains, et agent de papillomatose chez le lapin, le cheval et le chien. Cependant ce virus n'a jamais été isolé sur culture tissulaire et n'a jamais pu être inoculé à un animal ou à l'homme.

- Le facteur endocrinien

Bien que l'observation courante admette que la majorité des papillomes juvéniles guérissent à la puberté ou à l'âge prépubertaire, Y. CACHIN (23) souligne qu'il est difficile, au vu des statistiques, d'incriminer la puberté et que la possibilité du passage à l'âge adulte, et donc de l'existence chez l'adulte de papillomatoses semblables à celles de l'enfant, n'est pas exceptionnelle.

HOLINGER (68) rapporte l'observation d'une femme dont les papillomes disparurent chaque fois complètement au cours de trois grossesses successives, et des observations de guérison sous l'influence de traitement locaux à base d'oestrogènes ont été publiées. Quoiqu'il en soit, le rôle hormonal ne semble pas prépondérant, mais semble cependant favoriser l'apparition des papillomes.

Il faut, à cette occasion, souligner que le papillome corné de l'adulte représente une affection tout à fait différente de la papillomatose juvénile. Il apparaît souvent unique, peu récidivant, et surtout susceptible de dégénérescence.

Ses causes favorisantes nous demeurent totalement inconnues, et il ne peut être question d'incriminer pour lui une étiologie virale.

IV - LES MOYENS DIAGNOSTIQUES

A - L'INTERROGATOIRE

Minutieux, il doit rechercher :

- la dysphonie : souvent modérée, parfois importante et pouvant s'accompagner d'une dyspnée laryngée paroxystique en cas d'obstacle volumineux

sur la filière laryngée.

Il faudra préciser :

- . sa durée et sa date d'apparition
- . ses variations : plus accusée le matin en cas de laryngite catarrhale par exemple.
- . la présence de hemmage, toussotement ou "râcllement" répété, afin d'expulser le mucus dû à l'hypersécrétion des glandes laryngées.
- . surtout, ses modifications récentes sur un fond de dysphonie chronique.

- D'autres signes associés peuvent apparaître en cas de localisation extra glottique :

- . sensation de corps étranger laryngé
- . sécheresse de la gorge
- . dysphagie

- Enfin, les antécédents et les facteurs étio pathogéniques seront toujours notés :

- . Ethylo tabagisme
- . Malmenage vocal
- . Conditions de travail
- . Infections rhino-sinusiennes ou pulmonaires chroniques
- . Tares associées (diabète, goutte).

B - L'EXAMEN AU MIROIR donne des premières indications en montrant :

- un état inflammatoire diffus du larynx, comprenant le vestibule, les cordes et la margelle laryngée.
- une kératinisation blanchâtre localisée ou diffuse : leucoplasie, papillome, kératose.
- les cordes demeurent mobiles à ce stade et l'on peut préciser leur affrontement lors de la phonation.

Mais cet examen, même pratiqué dans les meilleures conditions et par des mains expertes n'est pas exempt de critiques : sauf en cas de certitude de négativité, tout aspect douteux ou suspect à l'examen laryngé doit conduire à l'inspection endoscopique.

C - LA LARYNGOSCOPIE EN SUSPENSION

constitue en effet, l'examen capital qui, seul, va permettre un diagnostic suffisamment précis en même temps qu'un geste thérapeutique dans la plupart des cas.

a) Le matériel est constitué principalement par un laryngoscope et des optiques grossissantes :

. le laryngoscope le plus utilisé à l'heure actuelle dans notre service est celui de PORTMANN-PARDES qui s'inspire du laryngoscope japonais type KEYO. Il se compose d'un manche de type CHEVALIER JACKSON fixé à angle droit sur la spatule. Celle-ci, en métal noir afin d'éviter toute réflexion lumineuse gênante, a une forme générale conique s'évasant fortement à son extrémité distale dont le bec très allongé se relève fortement.

Ce bec long et étroit, permet de charger très complètement l'épiglotte et de bien dégager la commissure antérieure. L'extrémité proximale est très large, de forme ovale, aplatie, facilitant énormément l'introduction dans la cavité buccale et donnant une excellente stabilité sur l'arcade dentaire, sans traumatisme. L'éclairage est prodigué par une source de lumière froide parvenant jusqu'à l'extrémité du tube par l'intermédiaire d'une tige conductrice à fibre de verre.

Le système d'appui thoracique est simple, très robuste et présente l'avantage de pouvoir être adapté sur le manche avant l'introduction du laryngoscope, ce qui permet d'effectuer la mise en place de l'ensemble en un seul temps. L'appui n'est en général pas directement thoracique, mais au niveau d'une tablette solidement fixée à la table d'examen, placée quelques centimètres au-dessus du thorax du patient.

. Systèmes optiques

. microscope : le plus fréquemment utilisé est le microscope opératoire binoculaire ZEISS sur pied, servant pour la cophochirurgie. La focale utilisée est en général de 400 mm, permettant la meilleure liberté de manoeuvre lors des manipulations microchirurgicales.

Ce système, outre la précision qu'il apporte aux manoeuvres endolaryngées, permet la prise de photographies et de films par l'intermédiaire de systèmes optiques annexés latéralement à l'objectif, ainsi que l'adjonction d'optiques latérales pour les assistants.

. optiques grossissantes type Hopkins : nous avons pris l'habitude de les utiliser dans le service car elles présentent de nombreux avantages dans l'exploration du larynx. Elles permettent en particulier d'obtenir un grossissement important au niveau d'une lésion et ainsi d'en définir l'aspect le plus finement possible. L'emploi d'optiques à 30° ou 90° permet facilement d'explorer la sous-glottte et même la face inférieure des cordes, ainsi que les fonds des ventricules après avoir récliné les bandes ventriculaires. Bien entendu, elles ne peuvent être utilisées en microchirurgie laryngée, mais elles ont l'énorme avantage de guider plus sûrement la biopsie en mettant l'accent sur certaines zones lésionnelles particulièrement suspectes au sein d'un processus diffus.

b) L'anesthésie généralement employée dans notre service est une anesthésie générale conservant la respiration spontanée, à base de valium - 20 mg, et d'alphatesine 15 à 20 mg. Celle-ci sera précédée par une prémédication au THERALENE, EQUANIL, 1/2 mg d'ATROPINE, ou à l'ATARAX + 1/4 mg d'ATROPINE en cas de dyspnée, 1 heure avant l'intervention. Ce procédé, allié à une bonne anesthésie locale du larynx avant l'examen, donne entière satisfaction.

En effet, le malade étant sous respiration spontanée, il est inutile de l'intuber, ce qui gênerait l'exploration de la commissure postérieure, une

sonde naso-pharyngée suffit à guider l'oxygène vers l'orifice glottique. Les avantages de l'anesthésie générale : immobilité, relâchement, sont associés à une grande maniabilité du produit, l'anesthésie pouvant être reconduite en réinjectant 1/4 de cc d'Alphatésine lorsque le malade donne des signes de réveil.

A l'arrêt de l'examen, le réveil est obtenu en 5 à 6 minutes ce qui évite la perte de temps souvent importante constatée avec d'autres produits à élimination plus lente.

c) Les indications de la laryngoscopie en suspension sont nombreuses et cet examen s'imposera (J. GAILLARD (54) :

- . Toutes les fois que la laryngoscopie indirecte semble insuffisante.

- . Si le trouble vocal est relativement récent, poussant à la méfiance.

- . Si le malade est jeune, sans cause évidente de fatigue vocale.

- . Si les lésions dysplasiques semblent inflammatoires, évolutives.

- . Si le miroir met en évidence une lésion kératinisée pseudo-tumorale.

- . Si la commissure antérieure, le pied de l'épiglotte semblent atteints.

- . Le papillome de la corde imposera aussi la laryngoscopie directe, si ce n'est la cordectomie d'emblée sans biopsie, comme nous le verrons dans le chapitre thérapeutique.

d) Les aspects endoscopiques sont très variés et nous les traiterons dans le chapitre suivant.

CHAPITRE III

=====

ASPECTS ENDOSCOPIQUES DES DYSPLASIES

Ces aspects pourront revêtir différentes formes selon la morphologie et la topographie de la lésion laryngée. Le larynx post-cobaltothérapique posera, quant à lui, des problèmes particuliers.

I - FORMES MORPHOLOGIQUES

A - LES LARYNGITES ROUGES

a) La laryngite catarrhale

Elle apparaît comme une hyperhémie généralisée à tout le larynx, associée à une hypersécrétion muqueuse.

Au niveau des cordes vocales, comme l'a souligné KLEINSASSER, les capillaires restent cependant toujours parallèles au grand axe de la corde, signe de bénignité de la lésion.

. L'examen histologique : il ne montre, dans ce cas, qu'une hyperplasie plane ou avec acanthose, associée à un oedème plus ou ~~moins important~~ du chorion.

b) La laryngite pachydermique rouge

La lésion est ici de coloration rouge, rosée ou rose pâle, de consistance ferme, et le plus souvent symétrique.

Trois formes endoscopiques apparaissent fréquentes :

. la cordite pachydermique, souvent unilatérale (LEPAGE (92) constitue le stade ultime de la laryngite catarrhale de longue évolution ; la corde apparaît boudinée, cylindrique. Les vaisseaux capillaires du derme ont fréquemment une disposition plus anarchique que

. Le terme de laryngite pseudomyxomateuse s'applique à un aspect endoscopique, aussi l'aspect histologique de l'épithélium n'aura pas de particularité, si ce n'est l'infiltration importante du chorion qui apparaît le siège d'exsudats séreux et de capillaires très dilatés, parfois angiomateux. La muqueuse sera le siège d'hyperplasie simple, rarement accompagnée d'atypies cytologiques.

- Il existe des formes localisées de laryngite hypertrophique, réalisant l'aspect de polypes pédiculés ou sessiles des cordes, angiomateux ou non, parfois localisés à la glotte cartilagineuse.

d) D'autres processus localisés peuvent rentrer dans le cadre des laryngites rouges, tel :

. l'ulcère de contact ou cordite pachydermique postérieure, situé au niveau des apophyses vocales. MILLER et FISCHER (107) auraient découvert 3 cas de cancer in situ sur 48 cas étudiés, dans ces formes.

. La laryngite pachydermique postérieure interaryténoïdienne (pachydermia verrucosa laryngis de VIRCHOW). Elle apparaît comme un épaississement du mur laryngé postérieur entre les 2 aryténoïdes, empêchant l'occlusion glottique en phonation. C'est cette forme de laryngite chronique que présentait l'empereur Frederic III, et l'on se souvient de l'erreur historique de MORELL-MACKENZIE, qui n'avait pas diagnostiqué le cancer sous-glottique caché sous cette pachydermie.

Il faut souligner que, classiquement, ces formes postérieures ne donnent jamais lieu à des dégénérescences.

B - LES LARYNGITES BLANCHES

Elles peuvent revêtir 3 aspects principaux :

a) La leucoplasie représente la variété plane. Elle apparaît posée "comme une tache de bougie" sur une muqueuse normale, parfois inflammatoire. D'aspect blanc nacré ou grisâtre, elle se continue sans ligne de partage avec la muqueuse environnante.

Elle occupe le plus souvent une seule corde vocale, plus ou moins étendue, mais on peut l'observer au niveau du vestibule (bandes ventriculaires, pied de l'épiglotte).

. Histologiquement, la kératinisation est importante, de type ortho ou parakératosique; plane en surface, accompagnée d'acanthose modérée ou d'hyperacanthose, associée à une réaction inflammatoire du chorion.

Cette hyperplasie peut s'accompagner d'atypies cellulaires réalisant tous les degrés de dysplasie. Par contre, le carcinome in situ revêt très rarement cet aspect, mais bien plutôt le type kératosique.

b) La pachydermie blanche ou kératose laryngée.

Le terme d'hyperkératose, utilisé par certains auteurs, est impropre puisque la muqueuse laryngée n'est pas kératinisée à l'état normal.

Elle apparaît comme une véritable tumeur faisant saillie dans la cavité laryngée, sa base d'implantation est large, nettement délimitée du reste de la muqueuse. De coloration grise ou crayeuse, elle est remarquable par sa dureté appréciée au stylet boutonné. Sa surface apparaît très irrégulière et l'on peut parfois la confondre avec un papillome corné.

. Du point de vue histologique, la kératinisation est exophytique, le processus de cornification présentant un développement particulièrement important.

Les couches moyennes et basales peuvent présenter une hyperplasie avec ou sans acanthose, des atypies nucléaires et cytoplasmiques. Le carcinome in situ ou microinvasif revêt assez fréquemment cet aspect endoscopique. Le chorion enfin, est le plus souvent fibreux, hyalin, nécrotique par endroit.

c) Le papillome

Nous ne traiterons pas ici du papillome juvénile, diffus, extensif, récidivant, avec son aspect framboisé, gris blanc ou rosé. Il correspond à une entité nosologique précise, tout à fait différente de la papillomatose de l'adulte. KLEINSASSER en 1963, ne relève que 13 cas de transformations malignes tardives,

et toujours après radio ou radium thérapie. Nous ne pouvons donc inclure dans cette étude sur les états précancéreux du larynx, le papillome diffus de l'enfant dont la cancérisation est pratiquement inconnue s'il n'a été traité par radiothérapie.

- Le papillome corné de l'adulte a un aspect tout différent : gris rosé ou blanc crayeux, il se présente comme une masse plus ou moins importante, bourgeonnante ou en choux-fleur, avec des spicules caractéristiques, implanté largement sur la corde, souvent vers la commissure. Une limite nette le sépare de la muqueuse environnante, parfois inflammatoire, le plus souvent de couleur normale.

Ce papillome, souvent isolé au début, peut envahir toute la glotte, le vestibule et la sous-glotte.

Son siège au niveau du bord libre de la corde, donnant un aspect en dent de scie, est plus rare. Le processus de cornification est ici très important, conférant une dureté particulière à la tumeur.

. Histologiquement, le papillome apparaît formé par des axes conjunctivo-vasculaires tapissés de muqueuse plus ou moins kératinisée. La prolifération didermique est ici intense. Parfois, le processus de cornification est tel qu'il provoque une confluence des villosités, rendant ainsi impossible le diagnostic endoscopique entre papillome et kératose laryngée : c'est dans ce cas que l'on parle de leucoplasie verruqueuse (LEPAGE). L'hyperplasie muqueuse peut comporter tous les degrés d'atypies cellulaires. Il faut noter, en outre, que les épithéliomas pseudo papillaire ou tumeurs malignes villeuses à évolution lente (Y. CACHIN) revêtent cet aspect, sans que l'on puisse parler dans ces cas de dégénérescence d'un papillome bénin.

II - FORMES TOPOGRAPHIQUES

A - FORMES LOCALISEES

Nous avons déjà envisagé les localisations de divers processus inflammatoires comme les polypes, l'ulcère de contact ou la pachydermie postérieure.

En cas de processus kératinisé, les localisations préférentielles des leucoplasies et des pachydermies blanches se situent, par ordre de fréquence décroissante, au niveau glottique, sur les bandes ventriculaires, au niveau du vestibule laryngé et enfin en sous-glotte.

Les travaux d'AUERBACH et Coll. (8) ont en effet montré, sur 942 larynx examinés, les pourcentages suivants :

- 4% de kératinisation en sous-glotte
- 30% au niveau vestibulaire
- 32% sur les bandes
- 54% sur les cordes

LEPAGE, comprenant les statistiques de NISKANEN. (114) Mc GAVRAN (97) et LEDERMAN (89) rapportent les pourcentages de localisation suivants :

- 41% sur une seule corde vocale
- 31% sur les 2 cordes
- 4% sur les bandes
- 7% dans la région interaryténoïdienne.

B - LES FORMES PLURIFOCALES sont très fréquentes.

Tous les types peuvent se voir :

- corde et bande ventriculaire du même côté.
- corde et face laryngée de l'épiglotte
- atteinte bilatérale glottique
- localisation à la commissure antérieure qui peut si elle s'accompagne d'une extension sur les 2 cordes, constituer un aspect en "fer à cheval".

Toutes ces formes constituent autant de cas particuliers qui dicteront chacun une conduite à tenir.

Il faut souligner, là encore, l'intérêt capital de la microlaryngoscopie qui pourra mettre en évidence la plurifocalité de lésions apparaissant bien localisées au miroir ; par exemple : une leucoplasie bien visible associée à

quelques tâches kératinisées sur la muqueuse de la corde opposée.

C - LES FORMES DIFFUSES

Là, plusieurs étages laryngés sont intéressés massivement, glotte + vestibule, glotte et sous-glotté ou les trois étages. Ces formes ne sont pas rares dans les leucoplasies et les pachydermies blanches, mais se rencontrent le plus souvent dans la papillomatose extensive et envahissante où l'architecture laryngée est totalement remaniée. Elles posent alors des problèmes respiratoires importants et constituent cliniquement des formes dyspnéiques alors que toutes les autres variétés ne sont que dysphoniques.

D - LES FORMES ASSOCIEES

Elles mettent en évidence la coexistence d'une laryngite rouge avec des lésions kératinisées.

Cette éventualité, qui était considérée comme rare autrefois, apparaît au contraire fréquente depuis l'usage systématique de la microlaryngoscopie. Il est d'observation courante de trouver associées des plages de leucoplasie sur une laryngite pseudomyxomateuse, ou bien une kératose exophytique sur une pachydermie rouge (cordite pachydermique).

III - FORMES POST-COBALTOTHERAPIE

Qu'elle soit décidée pour un cancer in situ, microinvasif ou infiltrant, la cobaltothérapie va entraîner une modification d'aspect de la muqueuse laryngée qui peut réaliser un aspect dysplasique et pose alors des problèmes dans la surveillance et le risque de dégénérescence ultérieure.

Ces lésions peuvent être :

- . soit localisées au niveau de la tumeur initiale
- . soit plus ou moins diffuses, véritable maladie réactionnelle à l'agression cobaltothérapique.

1) Fréquence

. Ces aspects semblent relativement peu fréquents sous une forme localisée en général leucokératosique, 9 cas sur 140 malades traités pour cancer laryngé (WANG 161b) soit 6,5% des cas, 2 cas sur 42 malades irradiés (DANA, FLETCHER 45) soit 5%.

Ces cas s'observent plus fréquemment lorsque la kératose associée initialement au cancer serait très importante.

. Les formes diffuses sont elles beaucoup plus fréquentes, et peuvent faire penser à la récurrence ou à une deuxième localisation endolaryngée; revêtant souvent l'aspect d'une infiltration diffuse sous une muqueuse hyperplasique (un tiers des cas environ des larynx irradiés.)

2) Formes anatomocliniques

- Formes localisées sur la lésion initiale.

Elles s'opposent à la "restitutio ad integrum" de l'épithélium laryngé, dont la surveillance au miroir est relativement simple.

La microlaryngoscopie en suspension recherchera alors une ulcération plus ou moins atone ou nécrotique au niveau de la face laryngée ou du pied de l'épiglotte qui aurait pu passer inaperçue à l'examen au miroir.

L'examen des cordes vocales cherchera à mettre en évidence un aspect verruqueux ou papillomateux, un bourgeon suspect ou une ulcération de petite taille où devra porter la biopsie.

Car le problème est bien entendu le risque de récurrence, au niveau d'une cicatrice apparente. On ne peut tenir compte alors que des anomalies constatées au moins deux mois après la fin de l'irradiation, car en-dessous de ce délai, certains bourgeons néoplasiques en voie de nécrose peuvent subsister qui n'ont aucun potentiel évolutif. Ce risque de récurrence est assez important puisque MILLER et FISCHER (106) en constatent 22 cas sur 45 carcinomes in situ traités par cobalthérapie (48%) FLETCHER et DANA en constatent 4 cas sur 42 (10%) PENE (122) retrouve 14% de récurrence au niveau de C.I.S. ou de microinvasifs localisés. Il faut alors pratiquer une chirurgie de rattrapage.

De toute façon la biopsie permettra de trancher, mais il est des cas limites où, histologiquement, le potentiel évolutif est difficile à apprécier du fait des remaniements cellulaires et architecturaux induits par la radiothérapie.

C'est dans ces cas qu'une exérèse préventive s'impose comme, par exemple, au niveau d'une "corne" épiglottique ou d'une partie limitée d'une bande ventriculaire, voire d'une cicatrice cordale.

- Formes plus ou moins diffuses

Elles sont les plus fréquentes, de siège surtout vestibulaire et s'accompagnant ou non d'un aspect de larynx radiothérapique sur le plan musculaire et cartilagineux : cordes atrophiées, blanches, recouvertes d'une muqueuse mince avec présence de capillaires dilatés et irréguliers, fibrose donnant une sensation de fermeté au contact. Le vestibule est le siège d'oedème et d'inflammation surtout au niveau de la margelle postérieure, parfois au contraire, il apparaît scléreux, atrophique.

Ces lésions muqueuses peuvent revêtir différents aspects :

- cicatriciels sous forme d'une coulée blanchâtre, fibreuse, atteignant une bande ou la face laryngée de l'épiglotte.
- hyperplasique ou velvetique au niveau de la commissure postérieure par exemple, avec impression d'infiltration en profondeur.
- granuleuse en surface, dont l'image est plus suspecte.

Tous ces aspects nécessitent une surveillance stricte avec biopsies répétées car ils correspondent souvent à des dégénérescences. Ceci est d'autant plus vrai dans les larynx très dysplasiques au départ où de nombreuses plages d'atypies cellulaires importantes ont été découvertes par les biopsies. Ces épithéliums instables peuvent dégénérer rapidement (12 à 18 mois) après traitement cobaltothérapique, en dehors de toute notion de radiocancer induit sur une muqueuse saine dont le temps de latence s'échelonne de 5 à 40 ans. Une preuve en est apportée par FLETCHER (122) qui rapporte 10 cas sur 12 de "récidive" rapide après irradiation dans des localisations différentes de celle de la tumeur d'origine.

- Aspects histologiques

Les modifications cellulaires : vacuolisation des noyaux puis pycnose, hyalinisation et vacuolisation du cytoplasma s'accompagnent de modifications génétiques empêchant la reproduction cellulaire. La muqueuse devient fine, atrophique

les artérioles et les veines ont des parois épaissies, hyalinisées, tandis que leur lumière est très étroitement sténosée. La nécrose cellulaire laisse place à une sclérose déterminant une désorganisation architecturale.

Ces remaniements vont entraîner de grandes difficultés dans l'interprétation histologique des récidives.

Seules les images de mitoses nombreuses et anormales dans toutes les couches cellulaires pourront signer à coup sûr un processus malin, mais un aspect moins net, des atypies nucléaires plus limites devront nécessiter la plus grande prudence quant à l'interprétation de leur potentiel évolutif. C'est dans ces cas que l'on pourra recourir à l'exérèse chirurgicale limitée préventive, toutes les fois où elle sera possible.

Les displasies post-cobaltothérapiques doivent être bien connues, car elles représentent, chacun le sait, la véritable difficulté dans la surveillance des malades apparemment guéris par l'irradiation.

IV - LA BIOPSIE

Elle constitue un temps capital de l'examen endoscopique et peut représenter, comme nous le verrons ultérieurement, le geste thérapeutique.

A - CONSIDERATIONS GENERALES

Avec Y. CACHIN (24-25) nous rappellerons les principes de base qui doivent guider le geste biopsique chaque fois où il existe une suspicion de cancer :

- Il ne faut pas injecter de solution anesthésique au niveau de la tumeur afin de ne pas modifier l'aspect lésionnel, entraînant ainsi des risques d'erreur.

- Les biopsies simples pratiquées à la pince emporte-pièce devront être prélevées en coupant, sans arracher.

- Toutes les fois que cela sera possible, il sera préférable de pratiquer le geste à l'aide du bistouri ou de ciseaux ceci permettant de prélever le tissu exactement à la profondeur désirée.

- La biopsie devra en effet être profonde, intéressant toutes les couches cellulaires, de préférence à la périphérie de la lésion, dans la zone active d'extension tumorale.

- Elle ne devra jamais être effectuée en zone nécrotique.

- Sitôt prélevé, le fragment sera immédiatement placé dans le fixateur, sans le laisser se déshydrater sur une compresse ou un champ.

- En cas de kératose exophytique particulièrement épaisse, ou de papillome corné, la biopsie doit être particulièrement profonde, entamant la tumeur sur plusieurs millimètres, afin de prélever la basale et le chorion. Ceci n'est quelquefois pas possible avec une pince emporte-pièce classique, il faudra alors utiliser les ciseaux ou le bistouri.

Il ne faut pas hésiter à prélever 3 ou 4 points différents en les notant sur un schéma.

Ces considérations techniques peuvent paraître superflues, mais nous considérons qu'il est capital de les rappeler si l'on veut obtenir une fiabilité maximale de l'examen anatomo-pathologique.

° Ces biopsies peuvent s'adresser à deux types de lésions : évidentes ou simplement suspectes, souvent diffuses. Dans les deux cas, la conduite à tenir sera bien différente.

B - EN CAS DE LESIONS EVIDENTES

Qu'il s'agisse d'aspects kératosiques bien limités : (leucoplasie, pachydermie) de papillomes localisés, de formation polypoïde, de tumeur bourgeonnante etc, l'aspect endoscopique guide le geste biopsique.

Il faut se rappeler cependant qu'une muqueuse inflammatoire alentour pourra être le siège d'une dysplasie avec atypies cellulaires, et l'on devra donc toujours déborder légèrement la lésion. En cas de lésions importantes la possibilité de prises multiples permettra de dresser une véritable carte histologique de la lésion qui viendra s'ajouter à l'appréciation des limites macroscopiques données par l'observation simple. Ceci permettra de préciser parfaitement l'extension pathologique et fournira de précieux renseignements afin de guider la marche à suivre thérapeutique. Mais, toutes les fois qu'elle sera possible l'exérèse biopsie est préférable.

Il faut souligner, d'autre part, le bénéfice que l'on peut tirer de l'utilisation de l'optique grossissante HOPKINS qui permettra de mettre en évidence de petites lésions localisées au niveau de la commissure antérieure, ou de la sous-glotte, régions toujours difficiles à visualiser par les techniques classiques.

C - EN CAS DE LÉSIONS SUSPECTES et DIFFUSES

L'attitude est ici beaucoup plus difficile, et l'on devra tenir compte de quelques signes suspects pour choisir le lieu de la biopsie.

Qu'il s'agisse d'un aspect kératosique diffus, d'une cordite pachydermique suspecte, le siège du prélèvement est difficile à déterminer car il faut toujours garder à l'esprit, la fréquence de la multifocalité des carcinomes in situ ou, d'une façon plus générale, des dégénérescences néoplasiques sur un épithélium instable. Les travaux de SIRTORI et Coll (141) ont en effet prouvé, sur 100 pièces de laryngectomie pour néoplasme d'une corde vocale qu'il existait au niveau de la corde opposée :

- . 57% d'hyperplasie simple
- . 17% de dysplasie avec atypies cellulaires
- . 5% de cancer in situ
- . 3% de micro cancers invasifs ou microinvasifs.

Il est donc évident que la valeur d'un prélèvement ne préjuge en rien de l'état lésionnel en tout autre endroit de la muqueuse.

Dans ce cas, plusieurs indices peuvent guider le choix du siège de la biopsie :

a) L'étude des microcapillaires, comme l'a souligné KLEINSASSER (81) apporte une aide considérable dans la localisation des zones suspectes. Le passage au fort grossissement du microscope, mettra en évidence des vaisseaux dilatés, irréguliers, formant des pelotons, ou s'arrêtant brutalement pour changer de direction. Ils ne restent plus dans le grand axe de la corde vocale.

b) La palpation douce au stylet ou à l'aspirateur, va permettre de rechercher une induration locale ou un aspect légèrement végétant, irrégulier, saignant au moindre contact, ce qui doit faire craindre sa dégénérescence. Le refoulement en-dehors de la bande ventriculaire et l'examen minutieux du ventricule, particulièrement sur la zone de jonction entre muqueuse de la corde et muqueuse ventriculaire, devra être systématique. C'est en effet dans cette zone qu'apparaît avec prédilection le cancer de la corde. Cette inspection pourra être gênée par une éversion ventriculaire.

c) Les techniques de coloration soit au LUGOL (ALFOLDY DUCHON (2) soit principalement au BLEU de TOLUIDINE à 1-2% (STUART-STRONG 151, COVA et coll. 29, THOMSEN et THOMSEN 155) doivent retenir l'attention, bien que nous n'en ayons pas d'expérience personnelle.

La coloration au Lugol est analogue au test de SCHILLER utilisé pour le col utérin. Les cellules normales contenant du glycogène se colorent en brun par le Lugol, les zones iodo négatives sont suspectes de pachydermie ou de cancer.

- L'utilisation du bleu de TOLUIDINE en solution aqueuse à 1-2% nous paraît plus intéressante.

Il s'agit d'un colorant du groupe THIAZINE, ayant une affinité marquée pour l'ADN nucléaire et l'ARN cytoplasmique. Il colore aussi la mucine des cellules caliciformes des muqueuses respiratoires.

L'étalement de la solution au niveau du larynx provoque une coloration bleue plus au moins intense suivant le degré d'atypie nucléaire en surface (le colorant ne dépassant pas 2 à 3 assises cellulaires).

Les auteurs russes (AVTANDILOV et Coll. 9) ont montré, par étude micro spectrophotométrique, l'augmentation nette du DNA nucléaire parallèlement au degré d'atypie cellulaire dans les dysplasies et les cancers in situ. Les cellules à noyau tétraploïdes (3 N chromosomes) atteignent 54% dans les cas de processus hyperplasique avec atypie, et la polyploïdie peut atteindre le stade 8 (8 N chromosomes) dans 28% des cas de cancer du larynx, in situ ou microinvasif. Cette augmentation de l'ADN nucléaire constitue donc un critère de malignisation des cellules de l'épithélium laryngé.

L'augmentation de coloration au niveau de ces cellules, sera donc directement proportionnel à leur degré d'atypie.

Différentes causes d'erreur diminuent cependant l'intérêt que l'on peut porter à cette méthode :

- une petite excoriation muqueuse peut provoquer une fixation du colorant.
- la présence de mucus sur la face supérieure des cordes donnera de fausses images positives.
- le contact du colorant au niveau de la muqueuse des ventricules, de type respiratoire, donnera une coloration bleue due à la présence des cellules caliciformes.
- les atypies nucléaires n'atteignant pas les 2 ou 3 dernières assises cellulaires de surface ne pourront être détectées.

Aussi, les différents auteurs pratiquant cette méthode conseillent-ils d'appliquer les précautions suivantes :

. Nettoyage doux à l'aspirateur de toutes les sécrétions muqueuses avant application du colorant.

. Lavage au sérum physiologique des cordes après son application, afin d'éliminer le colorant qui serait fixé au niveau d'une petite ulcération muqueuse.

Les statistiques donnent 86% des résultats positifs en cas de microcancer de la corde vocale confirmé histologiquement. La coloration négative serait dans tous les cas, à l'encontre d'un processus carcinomateux.

Cette méthode, dont la mise en application est assez longue, ne semble pas devoir être pratiquée de façon systématique, mais peut rendre de grands services dans tous les cas où le larynx est suspect dans son ensemble, sans que l'on sache à coup sûr où pratiquer une biopsie.

D - PROBLEME DE LA BIOPSIE-EXERESE

Chaque fois que cela sera possible, l'opérateur aura avantage à pratiquer une exérèse-biopsie complète. Celle-ci s'adresse à des lésions évidentes ou suspectes, bien limitées, qui pourront être enlevées en bloc lors du premier examen. Elle présente deux avantages considérables.

- en enlevant la totalité de la lésion, elle permet l'étude histologique complète de la dysplasie, avec, en particulier, l'emploi de coupes sériées. La réponse est alors totalement fiable et le spécialiste sait à quoi s'en tenir.

- Si le résultat est négatif, la lésion ayant été enlevée en totalité, il ne sera plus nécessaire d'intervenir. Par contre, si la réponse confirme un carcinome, l'intervention par voie externe est toujours possible, sans crainte d'une dissémination préjudiciable pour l'avenir du malade, car il ne se sera écoulé que quelques jours entre le prélèvement et la réponse histologique.

Il est bien évident par contre que cette méthode est à proscrire s'il s'agit d'un processus diffus dont l'exérèse outrepasserait les limites de la microchirurgie endolaryngée, ou lorsque le malade, présentant une lésion suspecte, ne peut rester hospitalisé le temps d'obtenir la réponse histologique. Dans ces cas, seule la biopsie simple est indiquée en sachant bien que, dans les lésions diffuses, elle n'aura de valeur qu'à l'endroit où le prélèvement aura été effectué, et qu'au moment du prélèvement, sans présager de l'avenir ou de l'état de la muqueuse alentours. Ceci montre bien le peu de confiance que nous pourrions apporter à de telles biopsies, sans qu'en aucune façon ne soit mise en cause la compétence de l'histologiste.

Ce caractère restrictif, parce que ponctuel et temporaire, d'une biopsie, sans excrèse totale, dans une dysplasie laryngée plurifocale ou diffuse est à la base de toutes les difficultés thérapeutiques et des règles de surveillance parfois seules de mise.

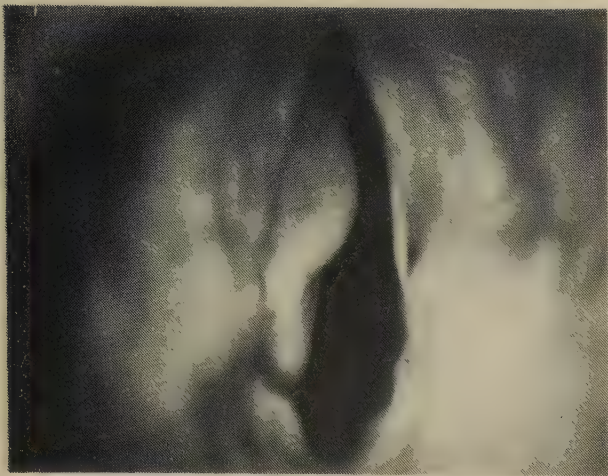


fig. 1

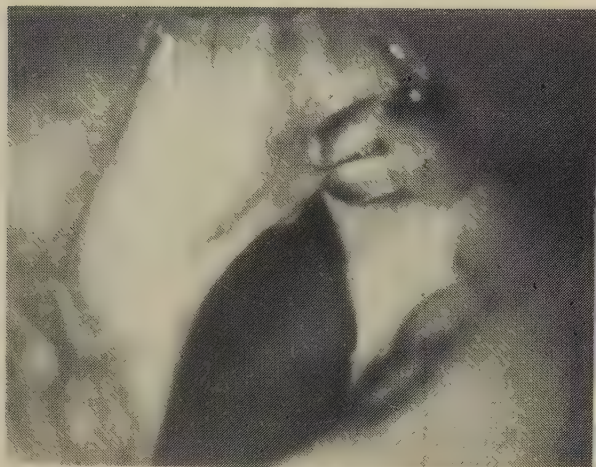


fig. 2



fig. 3

MICROCHIRURGIE LARYNGÉE.

fig. 1 - Aspect préopératoire (laryngite pseudomyxomateuse)

fig. 2 - Microchirurgie laryngée
La pince attire la muqueuse vers l'intérieur pour permettre la dissection

fig. 3 - Microchirurgie laryngée
Vue de l'aspect de la corde après pelage de sa face supérieure (la muqueuse sera ensuite sectionnée vers le bord libre).

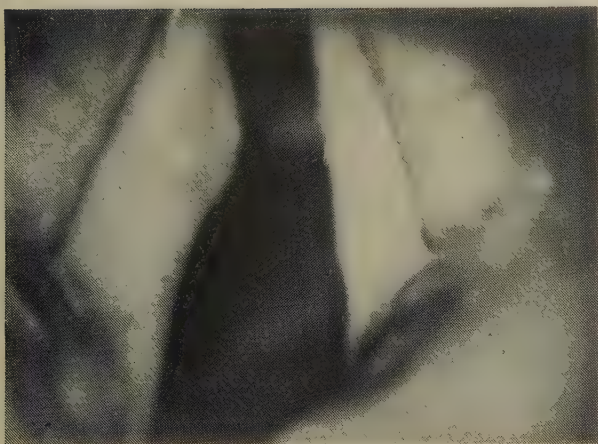


fig. 4
Polype sessile

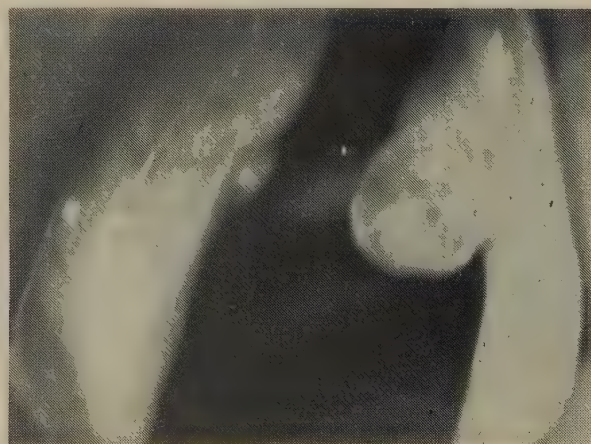
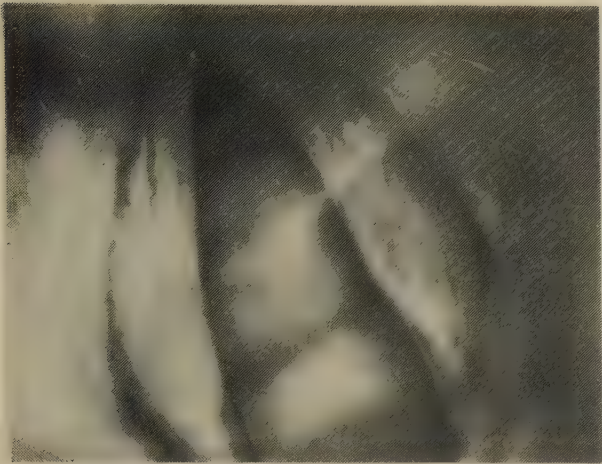
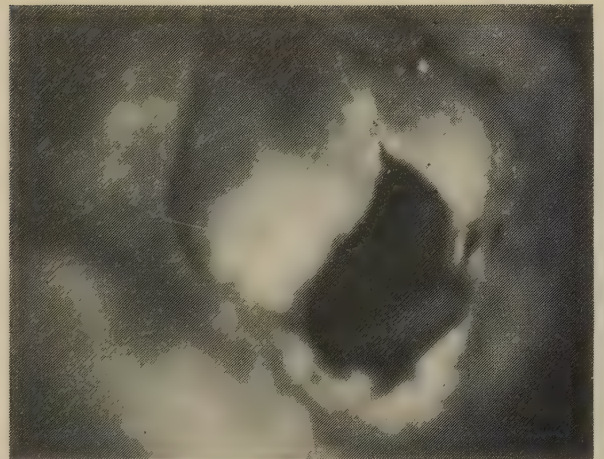


fig. 5
Polype pédiculé de la corde vocale droite
Polype sessile à gauche.

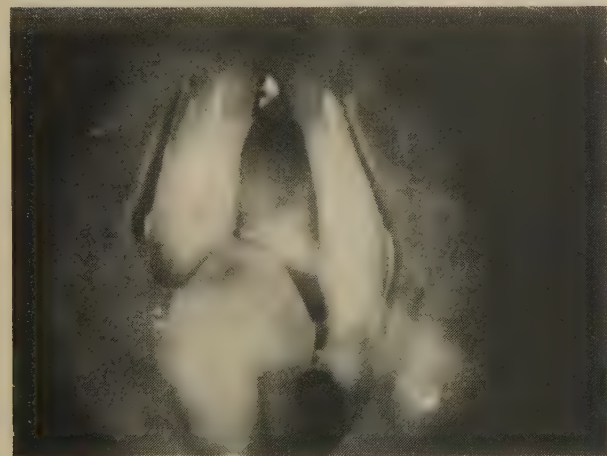


Laryngite catarrhale

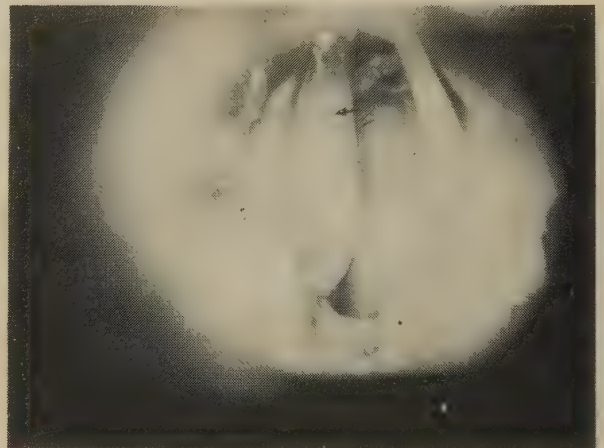


Laryngite pseudomyxomateuse

- Noter la disposition longitudinale des vaisseaux, signe de bénignité.

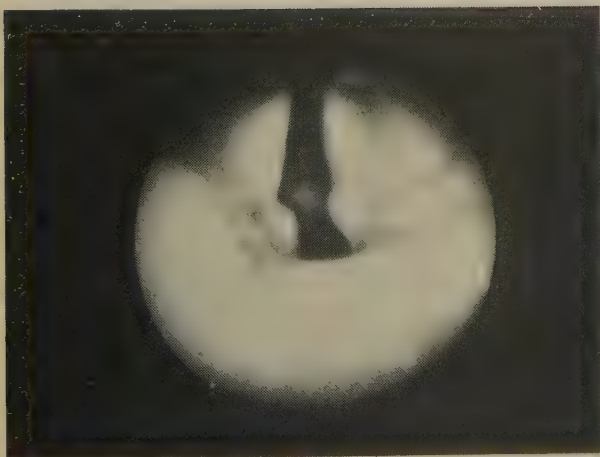


Granulome postérieur après intubation

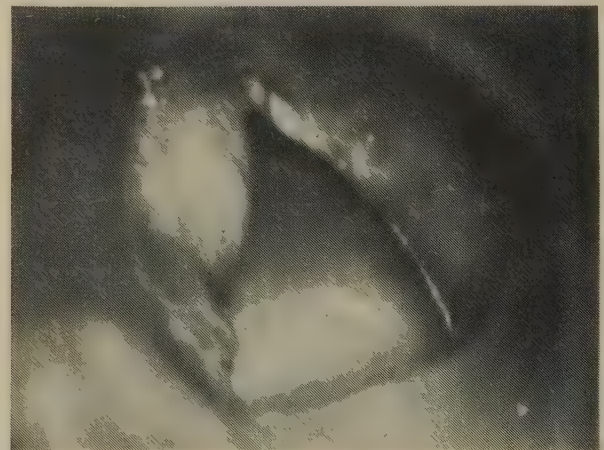


Monocordite pachydermique route   gauche

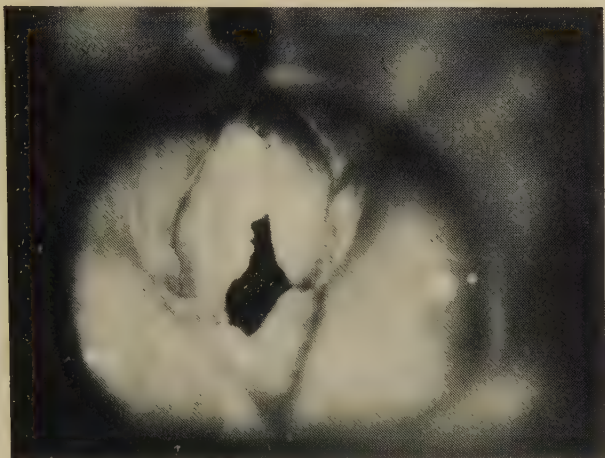
- Noter la disposition anormale des microvaisseaux (flèche)



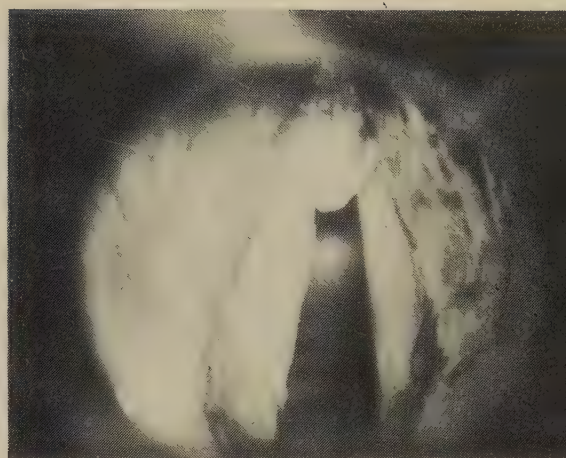
Ulcère de contact



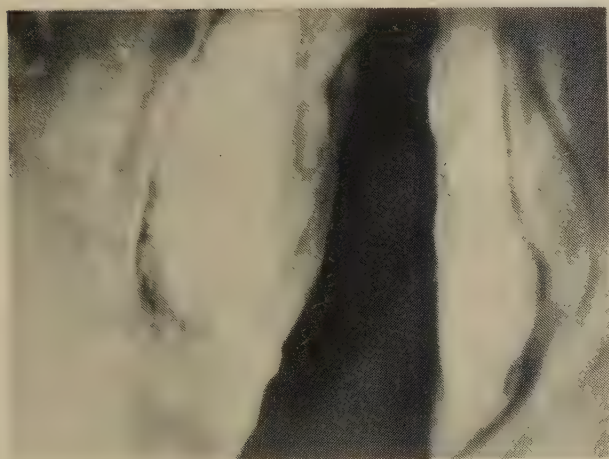
- Carcinome in situ de la corde vocale gauche.
- leucoplasie de la corde opposée
- Cordes très inflammatoires.



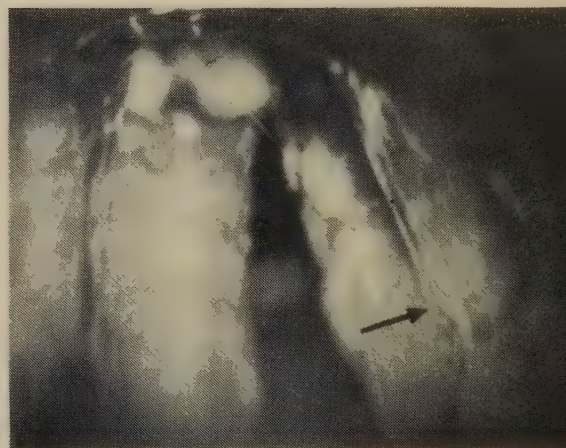
Papillome corné du bord libre de la corde vocale gauche



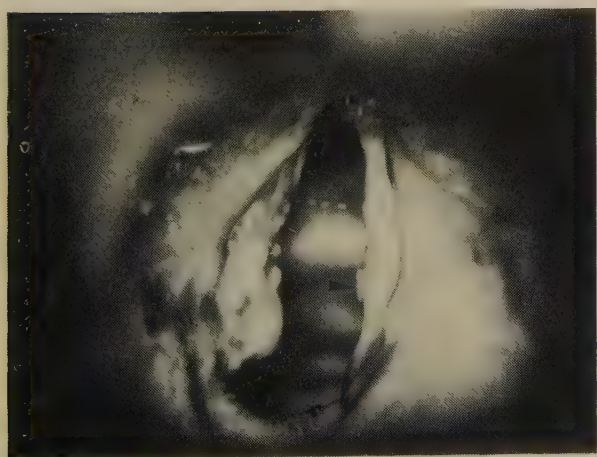
Papillome corné de la commissure antérieure



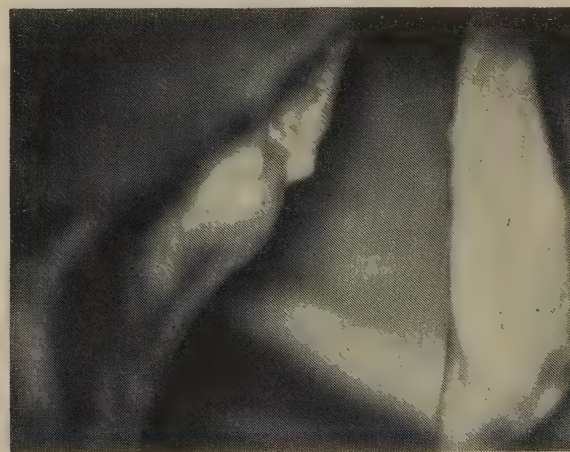
- Pachydermie blanche
- Forme plurifocale glottique



Aspect leucopachydermique plurifocal avec atteinte de la bande ventriculaire (flèche)



- Carcinome invasif de la corde vocale gauche
- Leucoplasie en regard à droite (flèche)



Cancer in situ de la corde vocale gauche avec aspect kératosique.

CHAPITRE IV

=====

RELATIONS ENTRE LARYNGITES CHRONIQUES ET CANCER

Deux questions principales se posent au spécialiste confronté à une laryngite chronique.

- Y-a-t-il une correspondance directe entre aspect endoscopique et malignité histologique d'une lésion laryngée ?

- Quels sont les risques de malignisation ultérieure d'une lésion laryngée histologiquement bénigne ?

I - CORRELATIONS ANATOMO-CLINIQUES

Dans l'exposé des aspects endoscopiques des laryngites, nous avons tenté, dans chaque chapitre, de donner une interprétation histologique.

Il est évident qu'aucun aspect ne peut être étiqueté de bénin, si ce n'est la laryngite catarrhale. Bien entendu, certaines lésions comportent des indices péjoratifs, d'autres, au contraire, présentent des aspects qui, bien que n'excluant en aucun cas la surveillance ultérieure, permettent d'être plus rassurant.

A - INDICES PEJORATIFS

- Les anomalies des capillaires, comme nous l'avons souligné au chapitre précédent, constituent des signes assez fidèles de lésion maligne.

Ainsi que :

- Les images d'ulcération superficielle, même microscopique, parfois au centre d'une plaque de kératose.

ou

- L'induration locale dans une lésion rouge, en dehors de toute kératose.

- La kératinisation de surface, et donc les lésions blanches, n'est pas, en soi, un aspect péjoratif.

Elle ne permet pas, à elle seule, de conclure à une lésion précancéreuse, mais permet de diriger le geste biopsique.

Quelques aspects endoscopiques sont particuliers aux microcancers :
(BOUCHE, PECH, PIQUET et Coll. 16)

- La forme verruqueuse, habituellement unique, zone mamelonnée à base large, de coloration blanchâtre ou rosée, parfois translucide, tranchant avec la muqueuse de voisinage qui est saine. Elle siège à la face inférieure de la corde, soit à la jonction entre muqueuse du ventricule et muqueuse de la corde.

- La forme plane : épaissement rouge gris, finement granuleux, à bords mal définis, sa surface a été comparée à du "riz bouilli" ou du "gazon". La tumeur est entourée de capillaires anormaux dans 70 à 80% des cas.

- Les formes diffuses : par contre, seront d'un diagnostic extrêmement difficile car elles peuvent revêtir l'aspect du simple polype, de la pachydermie rouge, blanche ou du papillome corné. Souvent, elles apparaissent comme de petites formations verruqueuses rouges ou blanches, disséminées.

B - ASPECTS GÉNÉRALEMENT BÉNINS

La laryngite catarrhale simple, ainsi que la laryngite pseudomyxomateuse, constituent des aspects laryngoscopiques généralement rassurants : en fait, il est toujours très difficile d'affirmer absolument leur bénignité.

Dès que l'on aura un doute, on sera en droit de pratiquer une laryngoscopie en suspension avec un examen minutieux à fort grossissement de la muqueuse de la corde, du ventricule, du vestibule, en insistant bien dans les

"régions pièges" : commissure antérieure, sous-glote, grâce à l'optique à 90°.

II - RISQUES DE CANCERISATION DES LARYNGITES CHRONIQUES

Il était autrefois classique de prétendre que la kératinisation était le seul état précancéreux typique, or de nombreux travaux et statistiques montrent qu'il n'en est rien.

DEROUT, DE BRUX et LEROUX-ROBERT (36), s'appuyant sur les expériences de WEILAND (162) au niveau du larynx de lapins traités par le benzopyrène, montrent de façon statistique et expérimentale, que la kératose n'est pas une lésion précancéreuse.

La cancérisation se ferait par étapes discontinues suivant différents stades :

- . Réaction pachydermique avec kératose
- ↓
- . Destruction de cette lésion bénigne
- ↓
- . Reconstitution d'un épithélium peu différencié ne laissant apparaître qu'une esquisse de stratification.
- ↓
- . Développement d'un carcinome.

Les auteurs concluent que la véritable étape précancéreuse précédant immédiatement le cancer in situ est une lésion indifférenciée immature en voie de prolifération active et cliniquement muette. Cette étape représente la phase biologique précancéreuse sans critère morphologique de malignité.

Y. CACHIN (25) résume lui aussi son impression clinique au sujet de 217 tumeurs des cordes vocales observées de 1962 à 1970 en ces termes :

"Dans la grande majorité des cas, et quelle que soit la localisation néoplasique au niveau des voies aéro digestives supérieures, le cancer se développe sur une muqueuse apparemment saine". Mais il ajoute "la fréquence de

développement d'un cancer sur une leucoplasie est assez grande, d'autant plus que cette lésion manifeste une tendance à la pachydermie".

Au contraire, dans une étude pratiquée en 1974 sur 1 539 laryngites chroniques, BOCCA, LEONARDELLI et Coll. (12) montrent que les seuls **vrais** états précancéreux sont représentés par la leucoplasie et la pachydermie, ainsi que le papillome corné.

Il semble cependant étrange que sur un si grand nombre de cas, les auteurs n'aient trouvé aucune dysplasie de moyen et haut degré, ni de cancérisation dans des formes pachydermiques rouges, ce qui a été fréquemment observé dans la plupart des autres statistiques.

Afin de préciser les idées, nous exposerons les principaux résultats statistiques concernant la dégénérescence des laryngites chroniques, en soulignant bien que les variations parfois extraordinaires d'un auteur à l'autre, sont souvent le fait d'imprécisions dans la terminologie employée ainsi que dans la délimitation des stades histologiques.

A - LARYNGITES ROUGES

1) Les laryngites catarrhales apparaissent comme généralement tout à fait bénignes, puisqu'aucun cas de cancérisation n'est signalé dans la littérature. Si aucune lésion kératosique ne lui est associée, cet aspect paraît tout à fait rassurant, surtout si l'on se rappelle que l'hyperplasie rétrocede en général après l'arrêt du facteur causal (tabac, malmenage vocal).

2) Dans le cas des laryngites pseudomyxomateuses, la cancérisation paraît exceptionnelle. Quelques cas de cancer in situ ou microinvasifs ont été décrits dans ces formes. Sept cas ont été publiés depuis 1956. Dans le cas publié par BOURDIAL (20) un carcinome in situ était présent sur la pièce d'excérèse muqueuse après pelage de la corde. D'autres cas ont été observés dans les suites de traitement pour laryngite (61) mais il semble bien qu'il s'agissait de microcancers du ventricule ou de la commissure antérieure, dont le diagnostic précoce n'aurait pu être effectué du fait des conditions anatomiques.

Sur 109 laryngites pseudomyxomateuses, BOUCHE, PECH, PIQUET et Coll. dénombrent 4% de microcancers associés 1 fois sur la muqueuse de la corde, les autres fois sur le pied de l'épiglotte ou le ventricule.

3) Les laryngites pachydermiques rouges diffuses et les processus localisés.

Nous nous reporterons aux travaux de LEPAGE (92) qui a analysé les statistiques publiées de 1938 à 1963.

. Le pourcentage de laryngite chronique dans les antécédents de cancer du larynx est voisin de 11%.

. Les polypes du larynx seraient en cause dans 2,3% des cas comme antécédents du cancer laryngé.

. GABRIEL et JONES (52) observant 96 laryngites chroniques pendant 5 ans, notent que l'apparition de kératinisation (type leucoplasie) augmente le risque de cancérisation, celui-ci passant de 11% à 20%.

. Pour CRANCOVANER (30) et KLEINSASSER (82) la transformation maligne de la cordite pachydermique postérieure (ulcère de contact) ainsi que la laryngite pachydermique postérieure n'a jamais été observée. Pourtant FISCHER et MILLER en signalent 3 cas typiques dans les ulcères de contact.

. En 1972, CACHIN (25) note 9 cas de cancers développés sur des laryngopathies chroniques hyperplasiantes non kératinisées (soit 7,4%).

Enfin, en 1974, les auteurs du rapport sur la microchirurgie en suspension notent 20% de microcancers sur des laryngites pachydermiques rouges, révélés uniquement en microlaryngoscopie sous forme de granulations suspectes.

La difficulté pour chiffrer exactement les risques de néoformation sur les laryngites rouges, vient du fait que, pendant longtemps, cet aspect semblait tout à fait bénin et n'entraînait pas de biopsie systématique. C'est pourquoi l'on ne peut qu'à posteriori, déduire le nombre de cancers qui présentaient une laryngite inflammatoire dans leurs antécédents.

Il eut été plus intéressant de savoir le nombre de laryngite rouge qui se cancérisait, ainsi que le délai de cette cancérisation.

KLEINSASSER pense qu'il faut au moins 1 an entre le début d'un antécédent clinique de cancer et le moment du diagnostic de malignité.

D'autres auteurs (PUTNEY 129, Mc GAVAM 97) optent pour un délai plus court, pouvant descendre jusqu'à 2 mois.

B - LARYNGITES BLANCHES

Les statistiques sont ici beaucoup plus fournies car les kératoses laryngées ont toujours été considérées comme des lésions suspectes et ont fait l'objet de biopsies.

Nous distinguerons 2 groupes dans leur étude :

- leucoplasies - pachydermies
- papillomes cornés.

1) Leucoplasies - pachydermies blanches

Nous étudierons différents paramètres sur l'ensemble de statistiques parues de 1953 à 1963 (130, 114, 97, 116, 89, 119, 128, 53, 81), puis sur les travaux plus récents.

- Age moyen d'apparition :

- . kératose sans atypie : 48 ans
- . kératose avec atypie : 55 ans
- . kératose avec cancer in situ : 60 ans

- Répartition des différentes variétés histologiques

- . Kératose avec atypies cellulaires plus ou moins importantes :
50% dont : - 3,5% avec cancer in situ
 - 1,5% avec microcancer invasif.

- Pourcentage de cancérisation des kératoses : 3,5%
- Pourcentage de kératose dans les antécédents du cancer laryngé : 3,8%

Il faut noter, par ailleurs, que sur les 129 cas de kératoses avec atypies colligés pendant 10 ans, on a observé la transformation en carcinome in situ dans 8 cas (6,2%) et la cancérisation invasive dans 11 cas (8,5%) soit 14,7% de cancérisation en tout. Par contre, dans les 112 cas de kératose sans atypie, 1 seul cas de cancérisation a été constaté (0,9%).

LEPAGE (92) déclare qu'une kératose sans atypie évolue rarement vers l'atypie, alors que la réversibilité de la dysplasie avec atypie est fréquemment constatée.

Il semble donc bien que la présence d'atypie épithéliale soit un facteur direct d'évolution cancéreuse.

En 1974 CACHIN trouve des résultats beaucoup plus importants : sur 85 tumeurs kératosiques des cordes vocales observées pendant 8 ans, 50 étaient malignes (59%) en particulier 8 leucoplasies sur 11 observées étaient néoplasiques (soit 73% !) et la proportion était de 59% dans les aspects pachydermiques.

Ces résultats sont à rapprocher de ceux de PUTNEY et O'KEEFE (129-130) qui notent 40% de cancérisation dans les kératoses, ainsi que ceux de M. GIGNOUX et Coll. (56) qui note 7 dégénérescences dans 14 leucoplasies (50%).

Ces chiffres, très importants, semblent être dus aussi bien à des variations d'interprétation histologiques qu'au fait que des carcinomes très différenciés histologiquement aient pu être confondus avec la dégénérescence d'une leucoplasie ou d'une pachydermie : BOUCHE, PECH et PIQUET, trouvent en effet 28% de cas de carcinome in situ ou de dysplasie de haut degré sous la forme de lésions leucoplasiques verruqueuses ou papillomateuses.

Plus récemment, BOCCA et LEONARDELLI (12) sur 59 états leucopachydermiques, trouvent 12 cas d'évolution cancéreuse soit 20,3% dans un délai de 2 à 10 ans.

Pour conclure ce chapitre, nous retiendrons que autant des chiffres de 40% et plus semblent être trop importants, autant les chiffres de 3,5% et même 15% dans les kératoses avec atypies, semblent être en deçà de la réalité. En effet, les auteurs relatant les différents cas n'ont jamais séparés les formes survenant sur larynx sain de celles apparaissant sur une laryngite chronique inflammatoire, cette variété présentant un plus grand risque de cancérisation ; et l'on sait la fréquence de ces intrications entre kératose et laryngite rouge.

2) Papillomes

En ce qui concerne la papillome corné de l'adulte, les statistiques publiées de 1937 à 1965 nous permettent de faire les constatations suivantes :

Sur 455 cas de papillome de l'adulte, 29 dégénérescences ont été observées soit 6,1% ; par contre, dans les antécédents cliniques du cancer, le papillome n'a été retrouvé que dans 2,1% des cas.

- Sur 165 lésions d'aspect papillomateux, 31 étaient des cancers papillaires primitivement malins (19%) et, dans 20 cas, la cancérisation ultérieure, après au moins un an d'observation, a été diagnostiquée soit 12% des cas.

- En outre, l'évolution de 190 papillomes avec ou sans atypies cellulaires montre que leur dégénérescence est en relation directe avec le degré d'atypie épithéliale :

- . Sur 123 cas sans atypie, aucune cancérisation n'a été observée.
- . Sur 67 cas présentant des atypies, 15 se sont cancérisés soit 22%, au cours de durée d'observation allant de 10 à 20 ans.

En 1971, FRIEDBERG, STAGMAN et HASS (49) reprenant 7 observations de papillomatose ayant nécessité dans 6 cas une laryngectomie pour extension importante, montrent que les premières biopsies révélaient toujours des atypies cellulaires plus ou moins importantes dans ces derniers cas. Les pièces de laryngectomie étaient le siège de carcinome de type papillaire.

En 1972 CACHIN (25) retrouve 4 cancers lors de la première biopsie de 10 papillomes (40%). M. MIGNOUX et Coll. (56), sur 37 hyperkératoses et papillomatoses constate 21 dégénérescences allant jusqu'à 10 ou 15 ans d'observation.

Enfin, BOCCA, LEONARDELLI et Coll. (12) notent en 1974 l'apparition de 3 cancers sur 11 papillomes étudiés de 2 à 10 ans, soit : 27,3%.

Là encore, les résultats très discordants semblent être dus à des variations d'interprétation histologiques suivant les époques et les anatomo pathologistes, mais il faut cependant retenir que la présence d'atypie épithéliale semble bien être le signe d'une dégénérescence ultérieure dont le risque paraît se chiffrer entre 20 et 25% des cas.

D'autre part, il nous paraît capital d'insister encore sur la valeur à accorder à une biopsie pratiquée à la pince emporte-pièce. Celle-ci ne saurait prélever la totalité de la lésion avec sa base d'implantation. C'est l'exérèse-biopsie aux ciseaux prenant en bloc le papillome et sa base d'implantation, et même parfois la cordectomie d'emblée, qu'il faut choisir afin d'avoir entière confiance dans la réponse histologique.

Pour terminer ces chapitres concernant les moyens diagnostiques, le problème de la biopsie et l'intrication entre laryngites et cancer, nous exposerons quelques observations personnelles qui mettront en évidence les difficultés pratiques que l'on peut éprouver dans certains cas.

(1) Monsieur Marcel B... 54 ans, éthylo-tabagique, présente une dysphonie depuis 10 ans.

Une première laryngoscopie en suspension est pratiquée le 28.9.71 qui montre une laryngite chronique hyperplasique blanche diffuse atteignant les deux cordes, la commissure antérieure et le pied de l'épiglotte. Plusieurs biopsies sont pratiquées.

Histologie : papillomatose en voie de dégénérescence avec plusieurs images d'atypies épithéliales.

Une cordectomie double sur tube est pratiquée le 18.11.71.

Six mois plus tard, une nouvelle laryngoscopie montre un aspect leucoplasique des 2 bandes ventriculaires et de la face laryngée de l'épiglotte.

Histologie : aspect papillomateux, mais le prélèvement trop superficiel, ne montre pas la basale.

Le malade est suivi pendant 1 an 1/2 de juin 72 à janvier 74 et l'on constate l'extension progressive de la papillomatose atteignant toute la face laryngée de l'épiglotte et les replis ary-épiglottiques.

Le morcellement de la tumeur sous endoscopie est alors accompagné d'un traitement à la BLEOMYCINE (23 injections).

Perdu de vue pendant 2 ans, il revient en janvier 1976 dans un tableau dyspnéique important, empêchant le moindre effort.

La laryngoscopie met en évidence l'évolution massive de la papillomatose envahissant tout le vestibule.

Le 13.1.76 : laryngectomie totale :

Histologie : Carcinome épidermoïde infiltrant, massif, sur papillomatose laryngée.

L'intervention n'est pas suivie de cobalt, le malade revu 6 mois après, va très bien.

(2) Monsieur Jean F... 73 ans, cultivateur.

Présentait en juillet 1974 une pachydermie blanche de la corde vocale G, dont l'histologie montrait l'importance des atypies cellulaires, à la limite du carcinome in situ.

Le malade, refusant la chirurgie, subit une cobaltothérapie (6 000 r/T) au niveau du larynx.

Un an après, récurrence de la dysphonie.

Il consulte en octobre 75 et la laryngoscopie met en évidence l'extension de la kératose à la corde vocale droite et à la commissure antérieure.

Histologie : papillomatose avec un point de dégénérescence (carcinome malpighien).

Le malade refuse la laryngectomie totale.

On pratique alors le 31.10.75 un pelage de la corde vocale, avec ablation d'un papillome en sous-glotte.

Histologie : kératose stade I, pas de mitoses observées.

21.11.75 : Pelage de la corde vocale droite, plus 1 biopsie profonde à G.

Histologie : - à G : leucokératose stade I
dysplasie de faible degré.
- à D : hyperplasie papillomateuse avec dyscariose
et dyskératose discrète : dysplasie de
moyen degré.

Devant la bénignité de ces résultats allant à l'encontre des précédents, le malade est suivi régulièrement.

Le 29..3.76 : la laryngoscopie montre une évolution très diffuse de la papillomatose sur 1 cm de hauteur, au niveau de l'étage glottique.

Histologie : papillomatose dégénérée avec basale estompée et envahissement du chorion.

Le 30.4.76 une laryngectomie totale médiane est effectuée.

Cette observation met en évidence les difficultés de l'interprétation biopsique, ainsi que sa valeur uniquement ponctuelle, ne présageant pas de la dégénérescence de tout autre point de la muqueuse.

(3) Monsieur Jean D... 63 ans

Présente une laryngite chronique depuis 3 ans, mais souffre de bronchite chronique et de goutte depuis 25 ans. Au miroir : leucoplasie des 2 cordes.

Le 28.2.76 une laryngoscopie en suspension est pratiquée qui montre une leucoplasie diffuse du larynx atteignant le 1/3 moyen

de la CVG et de la CVD, ainsi que la bande ventriculaire droite. L'aspect légèrement mamelonné de la lésion glottique droite, au fort grossissement, fait pratiquer un pelage de ce côté, alors qu'une simple biopsie est effectuée sur la corde opposée.

Histologie : CVD : carcinome épidermoïde microinvasif avec hyperplasie et kératinisation importante.

CVG : hyperplasie stade I avec chorion inflammatoire, sans atypies, dysplasie de faible degré.

Le malade est traité au Cobalt (6 000 r/ en mars avril 76, et va bien 3 mois après l'arrêt du traitement.

Dans ce cas, seul l'examen au fort grossissement a permis de mettre en évidence les caractères suspects de la lésion droite que le simple examen au miroir ne permettait pas d'observer.

CHAPITRE V

=====

PRINCIPES THERAPEUTIQUES

Nous envisagerons successivement les méthodes puis les indications thérapeutiques en puisant quelques exemples dans nos observations personnelles.

I - METHODES THERAPEUTIQUES

A - THERAPEUTIQUES MEDICALES

Elles comportent, comme l'ont souligné BOUCHE et Coll. (17), 3 parties distinctes découlant de la connaissance des facteurs étio-pathogéniques.

1) La suppression des foyers infectieux

Ces foyers, souvent latents, seront recherchés systématiquement par des radiographies (sinus) et l'examen ORL complet. L'obstruction nasale pourra faire l'objet de reposition ou de resection de cloison, de cautérisation des cornets ou de médications à visée vasomotrice.

Les foyers amygdaliens seront supprimés chirurgicalement, la bronchite chronique sera améliorée par fluidifiants et kinésithérapie.

2) La suppression des facteurs irritatifs est tout à fait capitale, mais bien souvent difficile à obtenir. L'arrêt du tabac et de l'alcool est souvent de courte durée, mais son maintien est un gage d'efficacité en entraîne souvent le retour à la normale de certains états kératosiques et même des atypies épithéliales comme l'ont bien montré les travaux d'AUERBACH.

En cas de travail en milieu empoussiéré ou soumis aux vapeurs toxiques, un changement de poste sera parfois possible.

Le malmenage vocal pourra être amélioré par la rééducation orthophonique, apprenant au patient à mieux "poser" sa voix.

Le traitement du diabète et de l'hypéruricémie apportera enfin, dans les cas où ces maladies sont en cause, une amélioration notable.

3) Les médicaments générales

- La vitaminothérapie : la vitamine A, nous l'avons vu, exerce une influence trophique sur la muqueuse laryngée. Elle doit être utilisée à forte dose (200 000 U /j), et pendant suffisamment longtemps.

- L'antibiothérapie et la corticothérapie seront les médicaments de choix en cas de poussée aiguë.

- La crénothérapie sera bénéfique non seulement au niveau local, mais aussi en traitant l'ensemble de la muqueuse rhino-pharyngée, évitant ainsi la pérennisation des troubles.

- La vaccinothérapie polyvalente évitera, au début de l'hiver, la répétition des poussées aiguës.

Il faut à ce sujet, ouvrir une parenthèse en ce qui concerne la vaccinothérapie spécifique dans les papillomatoses diffuses de l'enfant. Divers auteurs, se basant sur les travaux d'Ullman (158) précédemment cités, utilisent un vaccin préparé à partir de papillomes cutanés de bovidés.

IRVIN et MOFFIT (74) en 1962, publièrent 29 cas de papillomes laryngés traités par ce procédé.

Dans les 20 cas de papillome chez des enfants de moins de 10ans, ils obtinrent 69% de résultats favorables, dans les 4 cas traités chez l'adulte, seulement 1 cas favorable. Ces derniers cas ne concernaient, bien entendu, que des papillomes de l'enfance se continuant à l'âge adulte.

Ce traitement est totalement inefficace dans la papillomatose cornée de l'adulte.

B - THERAPEUTIQUES CHIRURGICALES

1) La microchirurgie laryngée

. Exérèse-biopsie

Nous avons déjà vu l'intérêt de la biopsie-exérèse dans les processus localisés évidents ou suspects. Cette exérèse doit se pratiquer aux micro-ciseaux en emportant la totalité de la lésion, avec sa base d'implantation et la muqueuse qui l'entoure, la pince coupante provoquant une fragmentation qui rend l'analyse histologique plus difficile.

Dans la manoeuvre, il faudra faire attention de n'entamer en aucun cas le muscle vocal sous jacent, ce qui entraînerait des séquelles dysphoniques irréversibles.

. Pelage ou épluchage de la muqueuse

° Au niveau des cordes, ces techniques s'adressent à des lésions plus étendues et diffuses que celles susceptibles d'être traitées par simple exérèse-biopsie.

La muqueuse est saisie par une micropince et tendue par une traction vers l'intérieur. Sa face supérieure est incisée aux microciseaux ou au bistouri, sans entamer le muscle sous-jacent. Après décollement, elle est ensuite sectionnée au niveau de la face inférieure de la corde, près du bord libre. Il faut insister de nouveau sur la nécessité de respecter absolument le muscle vocal ainsi que l'apophyse vocale de l'aryténoïde (possibilité de granulome post-opératoire).

Au niveau de la commissure antérieure, si possible, il faudra laisser en place quelques millimètres de muqueuse au niveau du bord libre, afin d'éviter, en cas de pelage bilatéral, les synéchies. Mais nous préférons en général dans ce cas réaliser l'intervention en 2 temps.

° Au niveau des bandes ventriculaires, une résection peut être pratiquée à l'aide des microciseaux. Ce temps est habituellement hémorragique, mais un tamponnement suffit toujours à contrôler cette hémorragie après exérèse.

° L'éversion ventriculaire pourra faire l'objet d'une résection qui répondra à la même technique que celle utilisée au niveau des cordes : préhension par une pince attirant le bourrelet en dedans, section le long de la bande ventriculaire vers le haut, sur la face supérieure de la corde vers le bas.

Il faut souligner que l'infiltration sous-muqueuse pré-opératoire, facilitant le décollement, est déconseillée par BOUCHE, PECH, PIQUET (16-18) car elle entraîne une déformation des plans, ne permettant plus de voir avec précision les limites anatomiques de la lésion.

Une fois prélevée, la muqueuse est alors étalée sur une petite plaque de spongel afin d'éviter son enroulement, plongée dans le fixateur, puis envoyée au laboratoire pour examen histologique.

Ce procédé permet d'enlever en bloc toute la muqueuse suspecte et ainsi de pratiquer des coupes sériées qui auront toutes les chances de ne pas laisser échapper un micro-carcinome très localisé.

Le geste peut être guidé par une coloration préalable au bleu de TOLUIDINE, comme le pratiquent couramment certains auteurs (STUART, STRONG, VAUGHAM).

Les suites de cette microchirurgie laryngée par voie endoscopique sont généralement extrêmement simples, une muqueuse d'aspect normale recouvre les cordes vocales dans un délai de 1 à 3 mois, la dysphonie disparaît environ au bout d'un mois, mais un repos vocal absolu d'une quinzaine de jours doit être observé après l'intervention.

2) La chirurgie par voie externe

Elle repose sur une technique simple : la thyrotomie ou laryngofissure et entre ainsi dans le cadre de la chirurgie partielle du larynx.

La thyrotomie sera effectuée en cas de corpectomie simple ou double et pourra être étendue dans les indications de laryngectomies frontales antérieures ou fronto-latérales.

LA CORDECTOMIE (33-93)

. Principe : l'intervention a pour but d'ouvrir la cavité laryngée par section de l'angle antérieur du thyroïde, strictement au niveau de la commissure antérieure afin d'éviter de blesser la corde opposée à celle que l'on doit extraire.

. Technique : elle est pratiquée généralement sous neuroleptanal-gésie (DIPARCOL-DOLOSAL) en respiration spontanée associée à une infiltration locale novocaïnique.

- L'incision est verticale, partant au-dessous de l'os hyoïde et allant jusqu'à 2 travers de doigt du manubrium sternal.

- On découvre l'angle dièdre antérieur du cartilage thyroïde depuis son échancrure supérieure jusqu'à la membrane crico-thyroïdienne. A son niveau, on injecte 2 à 3 cc de cocaïne afin de réaliser une anesthésie muqueuse de surface et d'éviter les réflexes de toux.

- On décolle, le moins possible, mais cependant sur 2-3 mm le périchondre de l'angle antérieur et l'on fragilise par de petites scarifications le cartilage de façon strictement médiane sur l'angle dièdre antérieur. Cette préparation évitera une éventuelle déviation de la cisaille dans le temps d'ouverture.

- On pratique alors la section de la membrane crico-thyroïdienne sur quelques millimètres à l'aide du bistouri électrique, car elle est toujours hémorragique.

- Par l'orifice, on glisse un décolleur fin qui permettra, en restant bien au contact du cartilage de l'angle rentrant de pratiquer une désinsertion sous-périchondrale de la muqueuse laryngée au niveau de la commissure antérieure. Ceci évitera toute blessure accidentelle de la corde opposée lors

du temps suivant.

- Le cartilage est alors sectionné au niveau de l'angle antérieur, à la cisaille ; la muqueuse, décollée préalablement, est ouverte de façon strictement médiane aux ciseaux.

- Des écarteurs de VOLKMANN sont appliqués sur chaque berge cartilagineuse et vont maintenir béante la cavité laryngée.

- La corde que l'on doit disséquer, est tendue vers l'intérieur par une pince à disséquer, alors que des ciseaux courbes décollent sa face profonde d'insertion, en sous-périchondral jusqu'à l'aryténoïde en arrière.

- La muqueuse est alors sectionnée, dans le fond du ventricule en haut, en sous-glote en bas.

- En arrière, lorsque la lésion ne dépasse pas l'union 1/3 moyen - 1/3 postérieur de la corde, l'apophyse vocale est laissée en place. Sinon l'aryténoïde est enlevée.

- L'hémostase du lit d'exérèse doit être soigneuse, pratiquée au bistouri électrique. Le point le plus hémorragique est fréquemment situé sur l'attache postérieure de la corde au niveau de l'apophyse vocale.

- Lorsque l'hémostase est parfaite, et après vérification de l'intégrité de la corde opposée, les deux berges cartilagineuses sont réappliquées par quelques points au catgut prenant les muscles sous hyoïdiens et les bords du périchondre, en évitant tout décalage entre les berges.

- La suture des plans superficiels se fera sur une petite lame de drainage.

. Il n'y a en général pas lieu de pratiquer une trachéotomie d'emblée, mais le chirurgien doit s'y résoudre dans certains cas :

- soit lors d'apparition d'un saignement important chez un malade agité et qui tousse, empêchant d'effectuer le geste dans de bonnes conditions.

- soit lorsque l'on craint un incident ultérieur chez un malade fragile.

LA CORDECTOMIE DOUBLE

Son principe et sa technique sont similaires, on procède à l'excision des deux cordes en un seul temps opératoire. La cicatrisation est effectuée sur un tube en Teflon de calibrage (Tube d'ABOULKER) en général n° 14 ou 16 chez l'adulte. Ce tube est placé de telle sorte que son extrémité supérieure ne dépasse pas la face supérieure des bandes ventriculaires lorsque le cou du malade est en rectitude, de façon à ne pas créer de fausses routes lors de la déglutition.

Il est maintenu par un montage qui le solidarise à la canule de trachéotomie : un orifice latéral est creusé à bonne hauteur sur le tube en téflon, à l'intérieur duquel passe la canule. Ce tube est laissé en place 10 à 15 jours, au bout desquels il est oté par voie endoscopique.

Elle reste une indication d'exception.

LES AUTRES TECHNIQUES

Elles sont représentées par les laryngectomies partielles (frontale antérieure, fronto-latérales) ou la laryngectomie totale. Elles s'adressent en général à des tumeurs plus étendues, ne faisant déjà plus partie du diagnostic différentiel des dysplasies, aussi nous ne les décrivons pas.

Il faut savoir cependant que l'on devra parfois se résoudre à une laryngectomie totale en cas de kératose ou de papillomatose diffuse envahissante mettant en jeu le pronostic vital.

TECHNIQUES RECONSTITUTIVES

De nombreuses techniques ont été proposées qui ont pour but d'améliorer le pronostic fonctionnel des malades ayant subi une corpectomie.

- Elles utilisent : . soit une reconstitution myoplastique par greffon musculaire libre prélevé au niveau des muscles sous hyoïdiens (tendon intermédiaire de l'omo-hyoïdien). Ce greffon est ensuite recouvert par un lambeau pédiculé décollé de la bande ventriculaire. Cette technique utilisée par BOUCHE, FRECHE et Coll. (46-15) ainsi que par PENNINGTON apporte des résultats très bons avec une voix très supérieure à celle d'une cordectomie simple.
- . soit un lambeau pédiculé prélevé au niveau de la bande ventriculaire (technique de MUNDNICH)
 - . soit une greffe cartilagineuse : technique de SENECHAL utilisant la racine de l'hélix ou l'épiglottoplastie.

Mais il faut bien reconnaître que la plupart des auteurs n'utilisent aucun procédé de reconstruction, tant il est vrai qu'une cordectomie correctement faite, donne presque toujours un bon résultat fonctionnel, par la reconstitution spontanée d'une corde vocale cicatricielle linéaire. Il est même parfois difficile, à la seule vue du larynx, de préciser qu'elle a été la corde enlevée, tant la cicatrisation est parfaite.

C - THERAPEUTIQUES PAR AGENTS PHYSIQUES

1) La cryochirurgie très utilisée dans la papillomatose de l'enfance, elle l'est relativement peu pour les dysplasies de l'adulte.

Elle a surtout été étudiée par D. MILLER (104). Cet auteur l'emploie en cas de kératose ou de cancer in situ récidivant après exérèse. La technique consiste en l'application d'une crysonde à azote liquide de 20 mm² de surface de contact, à la température de - 180° durant 3 minutes.

Sur 17 cas traités, 13 n'ont pas présenté de récurrence après des durées de surveillance de 1 à 5 ans.

2) Le laser (ANDREWS AH (6), HOLINGER et Coll. (66) STUART STRONG (149) MULER (111)

Encore au stade expérimentale en France, cette technique est surtout utilisée aux Etats-Unis. Elle n'est en fait qu'une variante de la microchirurgie laryngée, où le bistouri est remplacé par le rayon laser.

Le laser utilisé est à dioxyde de carbone, couplé au microscope optique employé en microlaryngoscopie.

L'intensité des flashes lumineux est variable de 20 à 70 mA, leur direction est contrôlée en permanence par un témoin lumineux correspondant au point d'impact. Les auteurs qui emploient cette méthode lui reconnaissent plusieurs avantages sur la microchirurgie classique :

- la zone de destruction peut être localisée à 2 mm et même moins au niveau de l'extrémité libre de la corde vocale.
- la profondeur de la destruction peut être contrôlée de façon très précise en faisant varier le temps d'application et l'intensité des flashes lumineux. L'hémorragie est nulle.
- la réaction tissulaire autour de la zone détruite est minime.
- la guérison et la réépithélialisation sont rapides.
- la douleur post-opératoire est minime.

Cette technique très précise est certainement promue à un grand avenir dans le domaine de la micro-chirurgie laryngée.

3) La cobaltothérapie

Elle n'est pratiquement jamais utilisée en France dans les dysplasies car on la réserve pour des lésions cancéreuses confirmées. Les auteurs anglo-saxons l'utilisent par contre assez couramment dans les kératoses, les dysplasies de haut degré et les carcinomes in situ ou microinvasifs.

- le protocole d'irradiation a été résumé par FLETCHER et DANA (45)
- Les auteurs utilisent le telecobalt à doses progressives suivant le volume tumoral :

- 6 000 rads/T pour les lésions superficielles, étalés sur 5 semaines 1/2.
- 6 500 rads/T pour les lésions végétantes, papillomateuses ou kératosiques, en 6 semaines.
- 7 000 rads/T pour les lésions volumineuses ou diffuses avec un étalement de 6 semaines 1/2.

- En cas de lésion unilatérale, la dose est délivrée en un champ latéral de 3 x 5 cm.

- En cas d'atteinte de la commissure antérieure ou de lésion bilatérale, le traitement est délivré en 2 champs parallèles opposés, l'étalement étant plus long.

Les auteurs réservent cependant cette méthode à des cas limites où la bénignité n'a pas été prouvée de façon absolue : sur 42 cas étudiés, la répartition était la suivante :

- leucoplasie bénigne : 1 cas
- carcinome in situ : 12 cas
- carcinome microinvasif : 5 cas
- cas difficiles à classer :
 - . par hésitation de l'histologiste : 1 cas
 - . par différence de résultat entre des biopsies successives : 8 cas
 - . par différence d'interprétation entre deux histologistes différents : 18 cas.

Parmi ces 42 malades, 22 ont été suivis de 5 à 16 ans et 20 de 3 à 5 ans.

Il y eut 4 cas de récurrence maligne, rattrapés par la chirurgie.

Les auteurs notent d'autre part, en fin de traitement, une disparition des lésions exophytiques, un effacement de la leucoplasie.

La voix redevient normale dans le mois qui suit la fin de l'irradia-

tion (10% de mauvais résultats fonctionnels).

DALBY (32) utilise un accélérateur linéaire de 4 M eV et délivre une dose de 6 000 rads en 25 séances, par 2 champs latéraux de 5 x 5 cm. Les indications sont là aussi représentées par des cas jugés limites, difficiles à classer histologiquement (dysplasie de haut degré, carcinome in situ).

F. PENE et G. FLETCHER (122) sur 86 malades traités par cobalt de 1952 à 1973, dont 79 présentaient des carcinomes in situ ou microinvasifs, et 7 des leucoplasies avec atypies plus ou moins marquées, obtiennent les résultats suivants :

- 14% de récurrences cancéreuse dans les hyperplasies avec atypie,
- 23% de récurrences pour les microcarcinomes :
 - . dans 4% des cas il s'agissait de carcinomes isolés accompagnant une leucoplasie.
 - . dans 19% des cas, l'invasion carcinomateuse était multiple avec de nombreux foyers de dégénérescence.

Dans cette dernière éventualité, la récurrence n'a eu lieu sur la même corde que dans 2 cas, aussi les auteurs suggèrent-ils que les autres cas ne sont pas, à proprement parler, des récurrences, mais une nouvelle localisation néoplasique sur un épithélium dysplasique instable.

Ceci met bien en lumière une constatation qui était déjà connue auparavant : la radiothérapie n'a jamais empêché la dégénérescence d'une dysplasie, mais pourrait bien, au contraire, l'induire par les désordres chromosomiques qu'elle entraîne.

En fait, trois objections de taille doivent faire rejeter catégoriquement à notre avis l'emploi du cobalt dans les dysplasies, tant que le cancer n'a pas été prouvé :

- l'action des rayons sur la kératose est pratiquement nulle.
- on risque, par une irradiation, de hâter une dégénérescence sur un épithélium particulièrement instable.

- on se coupe absolument "les ponts" pour proposer une irradiation ultérieure en cas de cancérisation avérée.

De toute façon, lorsque la cobaltothérapie sera décidée, elle devra toujours se faire à dose curative cancéricide. Diminuer les doses, sous prétexte que le cancer n'est pas encore suffisamment développé, est une aberration.

II - LES INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Le choix de l'indication va reposer sur 3 critères principaux :

- cliniques : suivant les formes topographiques ou les variétés anatomiques.
- histologiques : suivant le degré de la dysplasie ou la présence de microcancer.
- évolutifs enfin car ces malades doivent faire l'objet d'une surveillance attentive. L'on peut déjà insister sur le fait que toute récurrence après un geste endoscopique bien conduit, est de mauvais pronostic et devra être tenue comme suspecte, même si l'histologie n'est pas alarmante.

Il faut, d'autre part, souligner dès maintenant, que le clinicien doit tenir le plus grand compte de l'histologie, mais ne doit pas, non plus, dépasser une indication thérapeutique raisonnable (J. GAILLARD (54)).

A - SUIVANT LES FORMES TOPOGRAPHIQUES

1) Formes localisées

Elles seront traitées par excérèse-biopsie large et complète d'emblée qui permettra une analyse histologique très fiable.

Trois cas se présentent alors suivant la réponse anatomo-pathologique.

. soit bénignité confirmée (dysplasie stade I ou hyperplasie). On en reste là et le malade est surveillé à période régulière. Les

traitements médicaux constituent alors la meilleure thérapeutique : suppression du tabac, de l'alcool, vitaminothérapie etc.

. S'il s'agit de dysplasie de moyen ou haut degré, la surveillance soit être alors prudente, avec contrôles laryngoscopiques et biopsiques biannuels à la recherche d'un foyer de dégénérescence. Il faudra se méfier, là encore, d'une kératose récidivante.

. Si la réponse met en évidence un microcarcinome in situ ou invasif.

- Localisation glottique : nous pratiquons systématiquement une cordectomie. On la préférera toutes les fois où elle sera possible à la cobaltothérapie, malgré le risque de mauvais résultat vocal pour deux raisons :

. Le cobalt peut entraîner la dégénérescence d'une dysplasie controlatérale passée inaperçue.

. La récurrence après cobalt revêt souvent l'aspect d'une infiltration diffuse sous une muqueuse normale. Le diagnostic, toujours tardif lorsqu'apparaît une diminution de mobilité de la corde, ne pourra qu'entraîner une laryngectomie totale de rattrapage.

- Si la localisation est vestibulaire (bande, pied de l'épiglotte) on peut alors hésiter entre chirurgie partielle ou cobalt qui garde tout de même notre préférence dans ce cas.

STUTSMAN et Mc GAVRAN (150) MILLER et FISCHER (106-107-108) ont montré sur une statistique portant sur 100 cas que les biopsies-exérèses itératives dans les cancers in situ pourraient mener à la guérison dans un intervalle de 2 à 11 ans. Cette technique nous paraît dangereuse car l'on n'est jamais sûr du potentiel évolutif d'un cancer in situ, et surtout, l'on n'est jamais sûr de pouvoir suivre un malade sur une période aussi longue de façon stricte.

MILLER et FISCHER qui sont les promoteurs de cette technique aux Etats-Unis, constatent cependant 25% de récurrences locales rapides qu'ils continuent à traiter par exérèse chirurgicale, car ils n'ont obtenus par l'irradiation que 23 succès sur 45 cas traités.

Il faut bien reconnaître, à l'appui de cette méthode, qu'il n'est pas rare de constater l'absence complète de cancérisation sur une pièce de cordectomie, malgré la réponse positive qui avait été donnée lors de la biopsie-exérèse, prouvant que ce dernier geste a donc bien enlevé la totalité du micro-cancer.

L'observation suivante met en évidence la difficulté d'apprécier le degré d'extension et le potentiel évolutif d'un carcinome microinvasif et va à l'encontre d'un geste trop limité dans ces cas :

Monsieur André M..., 57 ans, éthylo-tabagique consulte pour dysphonie importante depuis 2 mois, sur un long passé de laryngite.

- La laryngoscopie en suspension met en évidence un larynx diffusément inflammatoire avec épaissement du 1/3 antérieur de la corde vocale droite qui apparaît boudinée, cylindrique. Il existe par ailleurs un aspect polypoïde au niveau de la sous-glote à droite qui est enlevé par exérèse-biopsie.

L'histologie répond : carcinome épidermoïde microinvasif.

Une cordectomie droite par voie externe est pratiquée qui met en évidence un gros noyau dur sous muqueux, dans l'épaisseur de la corde.

L'histologie confirme le carcinome invasif.

3 mois plus tard, le malade est revu en consultation et présente des douleurs laryngées intermittentes, une cicatrice de cordectomie irrégulière et une infiltration sous-glottique droite au miroir.

La biopsie, pratiquée lors de la laryngoscopie en suspension, montre une récurrence du carcinome en sous-glote.

Une laryngectomie totale est pratiquée mettant en évidence une infiltration sous glottique importante.

La chirurgie est suivie d'une cobaltothérapie à 6500 r/T

Deux mois après l'arrêt du traitement apparaissent des nodules de perméation péricanulaires qui ont été stabilisés jusqu'à ce jour par un traitement au Bétatron.

2) Formes plurifocales

Les indications sont ici plus difficiles à cerner, car de multiples aspects peuvent se présenter :

- Atteinte glottique bilatérale, sans prédominance de côté : on réalise alors un pelage soigneux des cordes sous microlaryngoscopie. La conduite à tenir ultérieure dépend alors de l'histologie.

- . Si la réponse confirme la bénignité des 2 côtés : surveillance armée et traitement médical.
- . Si la réponse conclue à un carcinome bilatéral :
 - ° corpectomie double sur tube en un temps
 - ° cobaltothérapie, souvent préférée et particulièrement suivant les considérations d'âge et de terrain.

Cette attitude sera la même si l'examen montre la présence d'une dysplasie de haut degré sur une des 2 cordes, avec un microcancer sur l'autre corde.

- Atteinte glottique unilatérale avec leucoplasie limitée contre-latérale cordale ou vestibulaire

- . Si l'histologie confirme le cancer : corpectomie associée à une exérèse biopsie ou à une électrocoagulation complémentaire, sur la corde opposée ou sur un point du vestibule, le tout "à ciel ouvert".
- . En cas de bénignité : surveillance.

- Atteinte de la commissure antérieure ou du pied de l'épiglotte.

Si la lésion est maligne, on aura recours à une larygectomie fronto-latérale, mais souvent aussi au cobalt, particulièrement à notre avis sur la commissure antérieure et par des champs bien localisés.

- L'histologie montre :

- un carcinome microinvasif à gauche
 - une dysplasie de moyen degré à droite
 - une dysplasie de haut degré sur la commissure antérieure.
- Une exérèse biopsie pratiquée secondairement au niveau de la leucoplasie droite qui paraissait suspecte, confirme un carcinome microinvasif.
- Une cordectomie double est alors pratiquée avec exérèse de l'angle antérieur du cartilage thyroïde et mise en place d'un tube d'Aboulker n° 13.
- Détubation au 12e jour - Suites simples.

(2) Monsieur Georges L..., 56 ans, tourneur

Vient consulter pour une laryngite chronique datant de 3 ans.

- Laryngoscopie en suspension : laryngite catarrhale, cordes mobiles, mais aspect de pachydermie blanche des 2/3 postérieurs de la corde vocale G.
- Pelage complet de la corde G;
- Histologie : carcinome épidermoïde infiltrant avec hyperkératose de surface, envahissement du chorion.
- Une cordectomie gauche est pratiquée, ainsi que l'électrocoagulation de surface de quelques points limites de leucoplasie sur la corde opposée.
- L'histologie de la pièce opératoire montre une simple hyperplasie avec hyperkératose de surface, associée à de nombreuses atypies cellulaires : dysplasie de haut degré.

L'exérèse-biopsie avait donc enlevé la totalité du carcinome.

Revu 4 mois après, le malade présentait un aspect laryngé très satisfaisant, avec, en particulier, aucune kératose sur la corde opposée.

3) Formes diffuses

Tout le larynx participe ici à la dysplasie.

L'excérèse-biopsie est alors impossible, seule la biopsie multiple, guidée par certains aspects suspects, pourra alors révéler une dégénérescence. Soulignons encore qu'elle ne préjugera en rien de l'état lésionnel en tout autre point de la muqueuse, ni ultérieurement.

. Si tous les prélèvements restent bénins : surveillance soignée, et contre indication absolue du cobalt préventif.

. Si le microcancer est affirmé en un point : cobalt ou chirurgie large seront employés suivant les cas particuliers et particulièrement les risques respiratoires.

Dans les formes diffuses kératosiques ou papillomateuses, la chirurgie peut avoir des indications malgré l'absence de cancer comme nous le verrons dans le chapitre suivant.

B - SUIVANT LES VARIÉTÉS ANATOMIQUES

1) La forme catarrhale chronique

Elle n'est justifiable d'aucun geste d'excérèse, tant son aspect permet au spécialiste de n'éprouver aucune inquiétude. Si la biopsie est pratiquée, elle montre une hyperplasie simple avec ou sans acanthose.

L'injection sous-muqueuse de corticoïdes préconisée par BOUCHE et FRECHE (18-16) associée au traitement médical donnera les meilleurs résultats phonatoires.

2) La forme pseudomyxomateuse

Elle représente elle aussi un aspect tout-à-fait bénin dans la grande majorité des cas.

Son traitement consistera en un pelage complet de la muqueuse oedémateuse en respectant le muscle vocal. Lorsque les 2 cordes sont traitées en un seul temps, il est indispensable de garder intacte la muqueuse de la commissure antérieure sur 3 mm de chaque côté afin d'éviter les palmures antérieures. La totalité de la muqueuse est envoyée au laboratoire. Dans notre pratique, il nous paraît plus prudent de pratiquer ce pelage des cordes vocales en deux temps (à 3 ou 4 semaines, de distance) car le risque d'atteinte et de synéchie commissurale est toujours présent.

Dans les cas exceptionnels de découverte d'un microcarcinome, il faudra pratiquer une cordectomie par voie externe ou du cobalt en cas de multifocalité.

Nous avons personnellement observé un cas de ce genre dont voici l'histoire :

Monsieur René V..., 68 ans, présente un long passé vocal et une artérite des membres inférieurs. Sa dysphonie s'est accentuée et persiste depuis 2 mois.

Il fume 40 cig/j et boit environ 1 litre de vin par jour.

- *La laryngoscopie en suspension pratiquée le 13.9.76 montre une laryngite pseudomyxomateuse bilatérale, avec leucoplasie étendue sur l'oedème muqueux de la corde vocale droite, plus limitée à gauche.*

- *L'histologie révèle qu'il s'agit d'une dysplasie de haut degré associée à une nécrose fibrinoïde du chorion.*

Un mois plus tard, une nouvelle laryngoscopie montre une corde vocale droite encore irrégulière.

On pratique un pelage du 1/3 moyen de la corde vocale gauche qui apparaît suspect.

L'histologie est confirmative puisqu'elle révèle un carcinome épidermoïde microinvasif.

Le traitement est radiothérapique : cobalt en 2 champs latéraux (6 000 r/T) sans irradiation des aires ganglionnaires (février 1977).

3) Les pachydermies rouges ou blanches

Les indications dépendent de la localisation topographique comme nous l'avons vu au chapitre précédent.

4) Les papillomes posent par contre des problèmes particuliers :

- Un prélèvement biopsique superficiel ne pourra jamais être fiable, aussi est-il indispensable d'enlever la totalité du papillome localisé avec sa base d'implantation par microchirurgie. L'exérèse devra passer au large de la lésion et l'enlever en bloc.
- Une forme diffuse et extensive de papillomatose, même dans le cas d'une bénignité histologique, et malgré des gestes répétés d'exérèse à la demande, peut conduire à une laryngectomie totale à cause des signes respiratoires qu'elle entraîne.

En général, les coupes sériées pratiquées sur la pièce opératoire mettront en évidence un point de dégénérescence qui apportera, à posteriori, une justification supplémentaire à ce geste radical, comme le montre l'observation suivante :

Monsieur Raymond C..., 61 ans, comptable est un ancien chanteur d'opéra (baryton). Il présente un diabète et une bronchite chronique et fume 20 cig./j.

Il est atteint de papillomatose laryngée découverte en 1971 avec une biopsie de bénignité.

En 1972, il subit une thyrotomie pour poussée dyspnéique, avec ablation d'un gros papillome de la corde vocale gauche.

Il revient en septembre 1975 pour dysphonie accompagnée de dyspnée depuis 1 mois.

- La laryngoscopie en suspension met en évidence une papillomatose laryngée diffuse extensive du vestibule et de l'étage glottique, ne descendant pas en sous glotte. On pratique à la pince l'ablation de trois blocs papillomateux gênant la respiration.

- L'histologie montre une papillomatose très kératinisée sans atypies cellulaires.

Un traitement chimiothérapique associant Bleomycine (15 mg/j — 6 j.) et Thiotépa (10 mg pendant 5 jours) est institué.

En novembre 1975, le larynx est mobile mais les lésions restent inchangées.

Quatre mois plus tard, en mars 1976, admission d'urgence dans le service pour dyspnée importante apparue à la suite d'une grippe. La filière laryngée est très réduite au miroir.

La laryngoscopie montre une lésion intéressant tout le larynx, avec la face laryngée de l'épiglotte.

L'indication de laryngectomie totale est posée.

Quelques jours après, apparaît une fistule cutanée sur la cicatrice de thyrotomie, accompagnée de chondrite du thyroïde avec papillomes.

- La laryngectomie est pratiquée en avril 1976.

- L'examen histologique conclu au carcinome épidermoïde orthoplasique sur papillomatose : la tumeur verruqueuse détruit par endroit le cartilage et l'os. Seul l'aspect morphologique et le caractère destructeur de ces lésions conduisent au diagnostic de carcinome très différencié car il n'existe aucune atypie cyto-nucléaire.

En juin 1976, le malade terminait sa rééducation en voix oesophagienne et l'examen local était parfait.

C - SUIVANT L'EVOLUTION

Les récurrences des dysplasies, nous l'avons vu, doivent être considérées à priori comme hautement suspectes, et conduisent à pratiquer des biopsies répétées à la recherche d'un microcarcinome.

Même si les biopsies demeurent négatives, la répétition et la tendance extensive d'une kératose devra entraîner un geste chirurgical. Certains auteurs (D. MILLER (104)) utilisent conjointement la cryochirurgie.

La cobaltothérapie sera indiquée dans les processus diffus.

Il faut souligner à ce propos, l'importance de la surveillance d'un larynx irradié : que l'irradiation ait été décidée pour carcinome infiltrant ou pour microcancer diffus ou à foyers multiples.

Cette surveillance pose toujours des problèmes complexes au médecin qui en est chargé. En effet, malgré l'affaïssement des lésions, il persiste souvent des cellules cancéreuses encore vivantes dans la partie profonde de la tumeur, qui pourront être source de récurrence. Celles-ci surviennent généralement 12 à 18 mois après la fin de l'irradiation. On ne peut, en effet, tenir compte des lésions observées à la fin du traitement, celles-ci, en voie de nécrose, disparaissent habituellement dans les 2 mois qui suivent l'arrêt de la radiothérapie. Par contre, toute modification ou anomalie constatée après ce laps de temps doit faire l'objet d'une surveillance endoscopique soignée avec biopsies répétées, afin de faire la preuve d'une récurrence.

Mais l'analyse histologique des fragments est difficile à effectuer, et en fin de compte, c'est l'évolution clinique et endoscopique qui jugera de l'indication d'une chirurgie de rattrapage qui sera pratiquement toujours une laryngectomie totale, car sur un organe fragilisé par le cobalt, la chirurgie partielle n'est plus de mise.

CHAPITRE VI

=====

DISCUSSION

STATISTIQUES PERSONNELLES

Au terme de ce travail, nous devons insister sur les points suivants qui nous paraissent importants :

- La discordance de terminologie pour désigner les différentes dysplasies, ainsi que les controverses à propos de ce qu'il est convenu d'appeler les "états précancéreux".
- La différence des chiffres statistiques concernant l'évolution des dysplasies vers le cancer, variant de 3% à 70%.
- L'absence d'attitude stéréotypée dans le traitement des dysplasies.

Tous ces facteurs contribuent à rendre cette question difficile à cerner et sa thérapeutique délicate.

Il faut cependant souligner, que, dans l'énorme majorité des cas, le principal traitement est la SURVEILLANCE stricte du malade en évitant tout excès de gestes thérapeutiques nuisibles. Un rythme biannuel pour les laryngites pseudomyxomateuses, tous les 4 mois pour les leucopachydermies paraît raisonnable. Dans ce dernier cas, une exérèse endoscopique tous les 2 ou 3 ans ne semble pas provoquer de poussée évolutive. Cette surveillance "armée" semble représenter le meilleur traitement préventif du cancer laryngé.

Elle nécessite une collaboration étroite entre le malade et son médecin, ce qui n'est malheureusement pas toujours possible, et il vaut toujours mieux recourir à la chirurgie, si la surveillance se révèle difficile.

STATISTIQUES PERSONNELLES

Elles portent seulement sur 83 malades choisis parce que particulièrement suivis et examinés pendant un temps suffisant. Beaucoup de laryngites chroniques insuffisamment précisées ou sur des malades ayant été perdus de vue très tôt, ne sont pas incluses dans cette statistique.

I - SEXE

Hommes : 78/83 soit 94%

Femmes : 5/83 soit 6%

II - AGE MOYEN lors du premier examen :

Hommes : 56,5 ans

Femmes : 60,6 ans

IV - TABAGISME - ALCOOLISME sup. 1 l. de vin/jour. 10 à 40 cig./jour.

Hommes : 83,4%

Femmes : 40% (2 sur 5)

III - VARIETES ANATOMIQUES et RESULTATS HISTOLOGIQUES

Les localisations multiples de nature différente chez un même malade ont été comptées séparément, ce qui aboutit à un résultat de 96 localisations

1) Formes pseudomyxomateuses : 13/96 soit 13,5%

Dans lesquelles :

. Nombre de cas présentant un microcarcinome : 1/13 soit 7%

. Nombre de cas avec atypies :

moyen degré : 2/13 15%

haut degré : 0 0%

2) Pachydermies rouges : 10 cas/96 10,5%

dont :

- . 4 cas avec microcancer : soit 40%
- . 2 cas avec atypies de
moyen degré 20%

3) Leucoplasies : 25 cas soit 26%

dont :

- . 3 cas avec microcancer : 12%
- . 3 cas avec atypies de
moyen degré 12%

4) Pachydermies blanches : 25 cas soit 26%

dont :

- . 6 cas avec microcancer : 24%
- . 3 cas avec atypie de
moyen degré 12%
- . 5 cas avec atypies de
haut degré 20%

soit 32% d'atypies

5) Papillomes : 23 cas soit 24%

dont :

- . 10 cas avec microcancer ou
cancer invasif 43%
- . 5 cas avec atypies : 21%
 - moyen degré : 3 13%
 - haut degré : 2 8%

Le chiffre de 43% regroupe tous les papillomes qui ont présentés un cancer au cours de leur évolution, la dégénérescence d'un papillome bénin n'ayant jamais pu être prouvée du fait de l'absence de biopsie antérieure.

En résumé

° L'analyse de ces formes anatomo-pathologiques montre que :

- . Pourcentage d'atypie dans les formes blanches : 22%
- . Pourcentage d'atypie dans les formes rouges : 17%
- . Pourcentage de cancer { dans les laryngites rouges : 21,7%
dans les laryngites blanches : 26%
dans les pachydermies blanches et rouges : 27,7%

IV - LOCALISATIONS sur un total de 83 malades.

- 1) Formes localisées
 - corde : 27 cas 32,5%
 - vestibule : 2 cas 2%
 - localisation postérieure : 8 cas 9%

44,5%
- 2) Formes plurifocales
 - glotte **bilatérale** : 26 cas 31%
 - glotte bilatérale
 - + commissure antérieure: 4 cas 5%
 - glotte + vestibule : 6 cas 7%
 - glotte + sous glotte : 1 cas 1%
 - vestibule bilatéral : 1 cas 1%

45%
- 3) Formes diffuses
 - papillomes : 7 cas 8%
 - kératose : 1 cas 1%

atteignant les
3 étages 9,6%

4) Localisations postérieures

° Pourcentage de cancérisation

0 sur 8 cas

Pourcentage d'atypies :

Moyen degré : 1 cas sur 8 : 12,5%

haut degré : 2 cas sur 8 : 25%

V - THERAPEUTIQUE

1) Formes localisées

a) Localisation à une seule corde (27 cas)

. Corpectomie unilatérale : 7 cas 26%
dont

. 3 cas de carcinomes in situ ou
microinvasifs (dont 1 après cobalt)

. 2 cas pour dysplasie de haut degré

. 2 cas pour lésion bénigne, avant toute biopsie.

. Laryngectomie totale : 1 cas 3,7%
carcinome invasif récidivant après corpectomie

. Exérèse-biopsie, pelage : 19 cas 70%

b) Localisation vestibulaire pure : 2 cas exérèse-biopsie

c) Localisation postérieure (glotte cartilagineuse) 8 cas

. Exérèse-biopsies 8 fois

- 1 cas par laryngofissure pour volumineux papillome
postérieur comblant les 3/4 de la sous-glote.

2) Formes plurifocales

. Localisation aux 2 cordes : 26 cas

- cordectomies doubles : 3 cas 11,5%

- . 1 cas pour microcarcinome bilatéral
- . 2 cas pour microcarcinome + dysplasie de haut degré sur la corde opposée.

- cordectomies simples + exérèse biopsie controlatérale

2 cas 7%

il s'agissait de microcarcinome associé à une dysplasie de faible, moyen degré controlatérale.

- Laryngectomie totale 1 cas

pour papillomatose dégénérée.

- Cobalt 3 cas 11,5%

- . 1 cas pour papillome dégénéré glottique
- . 1 cas pour microinvasif + dysplasie de haut degré controlatérale
- . 1 cas pour dégénérescence d'une laryngite pseudomyxomateuse.

- Surveillance avec biopsies de contrôle :

17 cas 65%

. Localisations glottiques bilatérales + commissure antérieure chirurgie partielle à la demande 4 cas

. Localisation glotte + vestibule 6 cas

- Surveillance avec contrôle 4 cas 66,6%

- Cobalt 1 cas 16,6%
pour dysplasie des 2 cordes +
microinvasif de l'épiglotte

- Laryngectomie totale 1 cas 16,6%
papillomatose dégénérée
de la glotte et du vestibule

- . Localisation glotte + sous-glottes 1 cas

- 1 laryngectomie totale : dégénérescence au niveau de la
trachée

- . Localisation vestibulaire bilatérale : 1 cas

- Cobalt : papillomatose de l'enfance dégénérée.

3) Formes diffuses

- . Papillomes 7 cas

- > 7 laryngectomies totales

- . dans 5 cas les biopsies étaient négatives
(pas de cancer) en préopératoire (72%)
- . dans 2 cas, elles le sont restées sur pièce de
laryngectomie (28%)

- . Kératose 1 cas

- > endolaryngectomie à la demande.

C O N C L U S I O N

=====

(1) Les dysplasies du larynx ont une définition anatomique et clinique :

- Histologiquement, elles se caractérisent par un bouleversement cyto-architectural associant à des degrés divers une hyperplasie kératinisée ou non avec des atypies cellulaires plus ou moins marquées.

- Cliniquement, elles entrent dans le cadre des laryngites chroniques de type rouge (pseudomyxomateuse, ou pachydermiques rouges) ou blanc (leucoplasie, pachydermie blanche ou papillome corné).

Elles représentent en fait une partie des laryngites chroniques, mais ce sont celles qui posent au laryngologiste les problèmes thérapeutiques les plus difficiles.

(2) Leur classification s'établit sur des critères histo pathologiques et on peut distinguer :

- des dysplasies de faible degré, essentiellement constituées par une hyperplasie avec kératinisation.

- des dysplasies de moyen degré, associant une hyperplasie kératinisée ou non à des atypies cellulaires discrètes.

- des dysplasies de haut degré, où les atypies sont très nombreuses, respectant cependant les couches cellulaires superficielles.

Ces dernières se distinguent du carcinome in situ par quelques différences, dont la plus importante est représentée par la réversibilité des lésions dysplasiques.

Elles méritent, en ce sens, le terme d'état précancéreux éventuel, alors que le carcinome in situ, et à fortiori microinvasif, évolue toujours vers le cancer invasif, après une période plus ou moins longue, et malgré l'arrêt des facteurs irritatifs. Il doit donc être, par là même, considéré comme un véritable cancer débutant.

Statistiquement, les dysplasies blanches semblent conduire de façon plus fréquente au cancer laryngé, mais certaines dysplasies rouges, et en particulier les hyperplasies avec atypies s'accompagnant d'une inflammation du chorion, sont aussi de mauvais pronostic.

(3) Leur sémilogie clinique est essentiellement constituée de signes objectifs apportés par l'examen laryngé.

Celui-ci se pratique en laryngoscopie en suspension avec optiques grossissantes et nous permet une classification :

- suivant le siège : essentiellement les cordes vocales (65% des cas), accessoirement le vestibule ou la sous-glote.

- suivant l'étendue de la forme anatomique :

- . Formes localisées (44,5%)

- . Formes plurifocales : atteignant en plusieurs points l'étage glottique, associées ou non à des atteintes localisées des deux autres étages (45%).

- . Formes diffuses où plusieurs étages sont intéressés massivement (9,6%).

(4) Les indications thérapeutiques sont très difficiles et dépendent de chaque cas : L'évolution imprévisible de la dysplasie d'une part, la valeur ponctuelle et temporaire des biopsies dans les formes qui ne sont pas strictement localisées d'autre part, conduisent à exercer sur ces malades à "haut risque" une surveillance attentive et prolongée :

- Une forme localisée doit conduire à l'exérèse-biopsie de la totalité de la lésion, qui constitue un traitement préventif du cancer laryngé.

- Parmi les formes plurifocales, certaines peuvent être traitées endoscopiquement, un grand nombre d'entre elles seront simplement surveillées ; les biopsies doivent être répétées au moindre doute, en sachant bien, répétons-le, qu'elles n'auront qu'une valeur ponctuelle et limitée dans le temps.

- Les formes diffuses ou végétantes, parfois très extensives comme dans la papillomatose diffuse, pourront conduire à des interventions de principe ou de nécessité : hémilaryngectomie, endolaryngectomie, ou même laryngectomie totale.

- Toute affirmation histologique de cancérisation épithéliale (cancer in situ ou microinvasif) conduira à un traitement offensif comme dans un cancer invasif : chirurgie à la demande ou cobaltothérapie.

Le Président de la Thèse

Neufautler

VU et PERMIS D'IMPRIMER
LYON, le 27 SEP. 1977

Le Président de l'Université
CLAUDE BERNARD LYON I



Professeur D. GERMAIN

Le Directeur
de l'U.E.R. LYON-NORD

[Signature of J.P. Neidhardt]

Professeur Agrégé J.P. NEIDHARDT

B I B L I O G R A P H I E

=====

- 1 - ALBRECHT R.
Die hyper plastisch - pachydermische und papillomatose laryngitis und
Beurteilung als praecancerose.
Vortrag. VII - Int. Kongr. ORL - Paris 1961.
- 2 - ALFOLDY J. et DUCHON J.
Frü uh diagnose der kehlkopfraekanzerosen
Zeitschrift für Laryng. (1965) t. 44 - p. 71.
- 3 - ALTMANN F., BASEK & STOUT A.P.
Papilloma of the larynx, with intra épithelial anaplastic changes.
Arch. otorinolar - 1955 - N° 62 p. 478 à 485.
- 4 - ALTMANN - GINSBERG & STOUT
Intra épithelial carcinoma and cancer in situ of the larynx.
Archives of oto-rhino. lar. - 1952 - N° 56 - P. 121 à 133.
- 5 - AMARANTE C.L.
Orientation in therapeutics of papilloma of the larynx.
Arch. Otolaryng. - 1953 - N° 58 - P. 94.
- 6 - ANDREWS AM et Coll.
Experiences with the carbon dioxide laser in the larynx.
Ann. otol. Rhinol. Laryngol. - 1974 - t. 83 - p. 462 à 470.
- 7 - AUBRY M. LABAYLE J.
Les grosses cordes vocales.
Ann. Oto-Laryng. - 1963 - t. 80 - p. 1014.
- 8 - AUERBACH O., HAMMOND E.Z., GARKINKEL C.
Histologic changes in the larynx in relation smoking habits.
Cancer - 1970 - T. 25 - p. 92.

9 - AVTANDILOV - SVATKO - KRASNOYA

Etude microspectrophotométrique du contenu de DNA dans les noyaux des cellules épithéliales de la muqueuse, dans les stades précancéreux et le cancer du larynx (RUSSE).

Vetn. Oto. Rhino.laryng. 1975 - T. 37 - N° 1 - p. 3 à 5.

10 - BARON F., KERNEIS J.P. et coll.

Problèmes posés par l'évolution des papillomatoses bucco laryngées.

Ouest Medical - 1962 - N° 15 - p. 68

11 - BAUER W.C.

Concomitant carcinomas in situ and invasive carcinoma of the larynx.

Can. J. Otolaryngol. - 1974 - t. 3 - N° 4 - p. 533 à 542.

12 - BOCCA E. - LEONARDELLI G.B. et coll.

Glistati precancerosi della laringe (studio anatomo clinico di 267 osservazioni).

Nuovo Arch. Ital. Otol. - 1974 - t. 2 - N° 4 - p. 287 à 305.

13 - BONDEWEL C.

De la difficulté du diagnostic d'une tumeur de la corde vocale.

Acta oto-rhino-laryng. belg. - 1972 - t. 26 - N° 2 - p. 183 à 185.

14 BONE R.C. - PLATZ C.E. et Coll.

Laryngeal papillomatosis : immunologic and viral basis for therapy.

Laryngoscope - 1976 - t. 80 - N° 3 - p. 341 à 348 - Bibl. 40.

15 - BOUCHE J, FRECHE Ch. et Coll.

Dyskératose laryngée, une nouvelle attitude thérapeutique : la cordectomie avec reconstitution fonctionnelle par myoplastie.

Revue Laryngol. otol. Rhinol. 1976 - t.97 - N°5-6 - p. 199 à 205.

16 - J. BOUCHE, A. PECH, J.J. PIQUET, Ch. FRECHE et P. PARDES

La microchirurgie laryngée sous suspension.

Société française d'ORL et chirurgie cervico faciale - 1973 - 233 pages

- 17 - J. BOUCHE et Coll.
Thérapeutique actuelle des laryngites chroniques.
Rev. Prat. - 1967 - t. 17 - n° 21 - p. 2961 à 2971.
- 18 - J. BOUCHE et Coll.
Les laryngites chroniques et leur traitement sous suspension.
Annales ORL - 1967 - t. 84 - n° 7/8 - p. 503 à 513.
- 19 - BOURDIAL J.
La laryngite chronique d'aspect pseudo myxomateux.
Problèmes actuels d'ORL - Maloine - 1961.
- 20 - BOURDIAL J. et Coll.
Transformation maligne d'une laryngite pseudo-myxomateuse.
Annales d'Oto Laryng. - 1963 - t. 80 - p. 829.
- 21 - BOYLE W.F., Mc COY E.G. et Coll.
Electron microscopic identification of virus like particles in laryngeal papilloma.
Ann. Otol. (Saint Louis) - 1961 - t. 82 - n° 5 - P. 693 à 698.
- 22 - P. BRIDGER, V.H. NASSAR
Carcinoma in situ involving the laryngeal mucus glands.
Arch. otorynolaryng. 1971 - N° 94 - p. 389 à 400. Biblio. 24.
- 23 - CACHIN Y.
Les papillomes du larynx.
Ann. Oto - laryngol. - 1959 - t. 76 - n° 10-11 - p. 744 à 757.
- 24 - CACHIN Y.
Les kératoses du larynx.
Problèmes actuels d'ORL. 1961 - p. 93 à 105.
- 25 - Y. CACHIN et R. GERARD-MARQUANT
Les états précancéreux des voies aéro digestives supérieures.
Problèmes actuels d'ORL - 1972 - p. 179 à 200.

- 26 - CARNEVALE - RICCI F.
Le laringiti di Natura professionale.
X° conventus Soc. ORL Latina - Lisbonne 1954.
- 27 - CERKASSKY L.A.
Morphologie du cancer du larynx se développant à partir d'un papillome.
Vop. Oncol. 1963 - n° 9. - p. 43
- 28 - COOK T.A. et Coll.
Papillome laryngé : considérations étiologiques et thérapeutiques.
Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. - octobre 1973 - t. 82 - p. 649 à 655. Biblio. 42
- 29 - COVA A., MITA G. et Coll.
La colorazione intra vitale nella diagnosi precoce delle neoplasie laringé.
(1973) - t. 1 - n° 2 - p. 242 à 249.
Nuevo Arch. ital. Otol. Rinol. Laring.
- 30 - CRANCOVANER A.J.
Hyperkératosis of the larynx.
Arch. Oto. Rhino. Laryng. 1959 - N° 70 - p. 287.
- 31 - CVETOJEVIC - SAVIC M., DORDEVIC Mil. et Coll.
Transformation d'un épithélium cylindrique en épithélium pavimenteux due au vieillissement.
J.F. ORL - 1976 - t. 25 - N° 1 - p. 27 à 30.
- 32 - DALBY J.E.
Premalignant laryngeal lesions, carcinoma in situ and superficial carcinoma.
Management by radiotherapy.
Can. J. Otolaryngol. 1974 - t. 3 - N° 4 - p. 564 à 566.
- 33 - DALY J.F. et Coll.
Laryngofissure and cordectomy.
Laryngoscope - 1975 - t. 85 - n° 8 - p. 1290 à 1297.
- 34 - DEBAIN J.J.
La papillomatose laryngée diffuse de l'adulte.
J. Agregés. 1972 - t. 5 - N° 6 - p. 43 à 48.

- 43 - FECHNER R.E., GOEPFERT H., ALFORD B.R.
In situ laryngeal papillomatosis.
Arch. Otolaryngol. 1974 - t. 99 - N° 2 - p. 147 à 151.
- 44 - FISCHER & MILLER
Carcinoma in situ of the larynx.
Ann. of otorinolaryng. 1958 - N° 67 - p. 695.
- 45 - FLETCHER G.H. DANA M.
La radiothérapie des épithéliomas in situ et autres lésions "limites"
des cordes vocales.
J. Radiol. electrol. 1970 - t. 51 - N° 5 - p. 241 à 246.
- 46 - C. FRECHE, J. BOUCHE, J. BRUKER, VERHULST et J.F. MONTEIL
L'utilisation de l'omo-hyoïdien dans la reconstruction de la corde vocale.
Ann. d'oto laryng. 1977 - t. 94 - N° 3 - p. 134 à 136.
- 47 - FRECHE Ch., TRAN BA HUY P., FALTE M.
Les laryngites chroniques.
Encyclopédie med. chir. ORL - 1975 - N° 20645 C 10 - p. 1 à 15.
- 48 - FRIEDBERG S.A., KENJI AIMI, HASS G.M.
Laryngeal carcinoma simulating benign growth.
Arch. Otolaryng. - 1961 - N° 74 - p. 51.
- 49 - FRIEDBERG S.A., STAGMAN R. et Coll.
Papillary lesions of the larynx in adults. A pathologic study.
Ann. Otol (Saint Louis) - 1971 - t. 80 - N° 5 - p. 683 à 692.
- 50 - FRIEDMANN I.
Precancerous lesions of the larynx.
Can. J. Otolaryngol. 1974 - t. 3 - N° 4 - p. 528 à 532.
- 51 - FURFARO M. - BARICALLA R.
Sulle alterazioni precancerose del laringe.
Studio clinico statistico etol anatomo istologico.
Pathologica - Ital. 1971 - t. 63 - N° 919-920 - p. 151 à 159. Bibl. 1 page

- 52 - GABRIEL C.E., JONES D.G.
The importance of chronic laryngitis.
J. Laryngol. 1960 - N° 74 - p. 349.
- 53 - GABRIEL C.E., JONES G.
Hyperkeratosis of the larynx.
J. Laryngol. 1973 - t. 87 - N° 2 - p. 129 à 134.
- 54 - J. GAILLARD
A propos ... des dysplasies laryngées.
J.F. O.R.L. 1977 - t. 26 - N° 2 - p. 153 à 158.
- 55 - GALLOWAY T.C., SOPER G.R., ELSEN J.
Carcinoma of the larynx after irradiation for papilloma.
Arch. Oto. Laryng. 1960 - t. 72 - p. 289.
- 56 - GIGNOUX M., PATRICOT, B. GIGNOUX
Problèmes diagnostiques et thérapeutiques dans les dysplasies laryngées.
J. FORL - 1971 - t. 20 - N° 9 - p. 1065 à 1070.
- 57 - GLANZ H., KLEINSASSER
Chronische laryngitis und carcinom.
Arch. otorhinolaryngol - 1976 - t. 212 - N° 1 - p. 57 à 75.
- 58 - GLANZ H.
Chronische laryngitis und carcinom.
Arch otorhinolaryngol. (BERLIN). 1975 - t. 210 - N° 2 - p. 241 à 242.
- 59 - GOUBET
Microchirurgie endolaryngée sous laryngoscopie directe en suspension.
Intérêt diagnostic et thérapeutique. 1970 - Thèse Montpellier.
- 60 - GRAHAM H.B.
Keratosiis of the larynx.
Arch. Otolaryng. 1942 - t. 36 - p. 733.
- 61 - GRIMAUD R., PERRIN C., JEANNIN C.
Laryngite chronique d'aspect myxomateux. Un cas de dégénérescence.
J. F. O.R.L. 1967 - T. 16 - p. 337.

- 62 - GRYMSTAJN A., LACIAK J. et MIODUSZEWSKA O.
Diagnostic des états précancéreux et de l'épithélioma intra épithélial
du larynx d'après les examens histopathologiques.
Ann. d'ORL - 1962 - N° 79 - p. 832 à 846.
- 63 - GUARINO M. et MILAZZO F.
Studio Istomorfologico della mucosa laringea uno normale in sogetti
di diversa.
Arch. Ital. Otol. Rin. Laryng. 1965 - t. 76 - N° 5 - p. 656 à 668.
- 64 - HERMANN J.F. et Coll.
Recognizing premalignant changes in the larynx.
Zeitschrift Laryngol. Rhinol. Otol. 1975 - t. 52 - p. 655 à 680
- 65 - HIBBS G., YING D. et Coll.
Radiotherapy for early stages of local cord cancer.
Ann. otol. (Saint Louis). 1969 - t. 78 - N° 2 - p. 319 à 324.
- 66 - HOLINGER PH., ANDREWS A.M.
The carbon dioxide laser in management of papilloma of the larynx.
J. F. O.R.L. . 1974 - t. 23 - N° 2 - p. 177 à 178.
- 67 - HOLINGER P.H. et Coll.
Carcinoma in situ of the larynx.
Laryngoscope - 1975 - t. 85 - N° 10 - p. 1707 à 1708.
- 68 - HOLINGER P.H., JOHNSTON K.C., CONNER G.H. et Coll.
Studies of papilloma of the larynx.
Ann. Otol. Rhinol. Laryng. 1962 - N° 77 - p. 443.
- 69 - HOMBURGER F.
"Smokers larynx" and carcinoma of the larynx in syrian hamsters exposed
to cigarette smoke.
Laryngoscope - 1975 - t. 85 - N° 11/1 - p. 1874 à 1881.

- 70 - HOMMERICK X.W.
Histological criteria in the treatment of leukoplakia of the vocal cords.
International congress of oto-rhino-laryngology Mexico - Abstracts -
Amsterdam - Excerpta medica - 1959 - p. 103.
- 71 - HOPP
The developpement of the epithelium of the larynx.
The laryngoscope - 1955 - T. 65 - N° 7 - p. 475 à 499.
- 72 - HORIOT J.C., FLETCHER G.M. et Coll.
Analysis of failures in early vocal cord cancer.
Radiology - 1972 - t. 103 - N° 3 - p. 663 à 665.
- 73 - INFANTE SANCHEZ J.C., HERRAN J.
Lesiones precancerosas de la laringe, valor de la citologia.
Acta oto-rhino-laryng. ibero amer. 1971 - t. 22 - N° 6 - p. 736 à 758.
- 74 - IRVINE E.W.J., IRVINE E.S., MOFFITT O.P.
Treatment of laryngeal papillomas with bovine wart vaccine.
Cancer - 1961 - N° 14 - p. 636.
- 75 - KAMBIC - LENART
Notre classification des hyperplasies de l'épithélium du larynx du point de
vue pronostic.
JFORL - 1971 - t. 20 - N° 10 - p. 1145 à 1150.
- 76 - SANGKIM KEO
Les états précancéreux du larynx.
Thèse - 1959 - 61 pages - Biblio. 80.
- 77 - KIRCHNER F.R., SMITH S.A. et Coll.
Micro cryo cauterization of papillomas of the larynx.
Trans. amer Acad. Ophtal. otolaryng. 1971 - t. 75 N° 3 - p. 513 à 518.
- 78 - KLEINSASSER O.; OLIVEIRA E., CRUZ O.
"Juvenile "und "adulte" kehlkopf papillome.
H.N.O. Berl. 1973 - t. 21 - N° 4 - p. 97 à 106.

79 - KLEINSASSER O.

Vber die gut - und bösartigen formen der kehlkopfpapillome und deren histologisches und klinisches bild.

Arch. Ohrenheilk.

1958 - N° 174 - p. 44.

80 - KLEINSASSER O.

Eine. analyse der vergeschichte von kehlkopfkrebskranken.

Zchr. Laryng. Rhinol. 1963 - N° 42 - F. 14.

81 - KLEINSASSER O.

Die klassifikation und differential diagnose der epithelhyperplasien der kehlkopf schleim-haut auf grund histomorphologischer merkmale.

Zschr. Laryng. Rhinol.

1963 - N° 42 - p. 339.

82 - KLEINSASSER O;

Über den krankheits verlaufs ber epithel hyperplasien der kehlkopfschleimhaut und die entstehung von karzinomen.

Zschr. Laryng. Rhinol. 1963 - N° 42 - p. 541.

83 - KLEINSASSER O.

Über das sogenannte carcinoma in situ des kehlkopfs.

Archiv. für O.N.K. 1959 - N° 174 - p. 210 à 240.

84 - KOLOMAZNICK L., ZDRAZIL S., PICHA F.

Incidence of benign neoplasms and cancerous conditions in the respiratory passages of foundry workers.

Zentralblatt. 1964 - N° 83 - p. 30.

85 - KRAUS C.G., NEUMANN O.G.

Behandlung methoden bei larynx papillomatose.

Arch. otorhinolaryngol. (Berlin)

1974 - t. 207 - N° 2 - p. 546.

- 86 - LABAYLE J.
La chirurgie partielle du larynx état actuel de la question.
Revue Laryngol (Bordeaux) 1970 - t. 91 - N° 7-8 - p. 495 à 510.
- 87 - LACOMME Y.
Tumeurs bénignes et papillomes du larynx chez l'adulte.
Encyclopédie med. chirurg. ORL - 1972 N° 20700A10 p. 1 à 10.
- 88 - LAWRENCE D.S., BERN H.B., STEADMAN M.G.
Keratinization and Vit. A.
Ann. Otol. Rhinol. Laryng. 1960 - t. 69 - p. 645.
- 89 - LEDERMAN M.
Keratoses of the larynx.
J. Laryng. 1963 - N° 77 - p. 651.
- 90 - LEGENT F. - BEAUVILLAIN J. et Coll.
Laryngites chroniques.
Vie med. 1974 - t. 55 - N° 18 - p. 2257 à 2268.
- 91 - LENMAN N.W., NICOUCAR G.R.
Apport de la microlaryngoscopie en suspension dans les états précancéreux du larynx.
O.R.L. (Basel) 1972 - t. 34 - N° 6 - p. 366 à 367.
- 92 - LEPAGE G.
Hyperplasie et états précancéreux du larynx.
Acta otorhinolar. Belg. 1965 - t. 19 - N° 1 - p. 1 à 207.
- 93 - J. LEROUX-ROBERT
Traitement du cancer laryngé.
Encyclopédie Médico-chirurgicale ORL. 1966 - t. 5 - N° 20710A20 p. 1 à 3.
- 94 - LEROUX - ROBERT J., PONCET P.
Dysplasies et cancers de la muqueuse laryngée.
Can. J. Otolaryngol. 1974 - t. 3 - N° 4 - p. 546 à 548.

- 95 - J. LEROUX-ROBERT et J. DE BRUX
Histopathologie ORL et cervico faciale.
Editions MASSON - 1976.
- 96 - LINKE A.
Früherkennung des krebsses
Friedirich - Karl Schattauer - Verlag. Stuttgart. 1962.
- 97 - Mac GRAVAN, BAUER et OGURA
Isolated laryngeal keratosis.
Laryngoscope. 1960 - N° 70 - p. 932 à 951.
- 98 - Mac NEILS F., ESPARZA A.
Carcinoma in situ of the larynx.
Laryngoscope (Saint Louis) 1971 - t. 81 N° 6 - p. 924 à 930.
- 99 - Mac NEILS F.L.
Carcinoma in situ of the larynx.
R.I. Med. J. 1974 - t. 57 - p. 22 à 23.
- 100 - MAFFEI G. ZINI C.
Indications et limites de la micro chirurgie tumorale endolaryngée.
Soc. franc. oto rhino laryngol congrès. 1971 - t. 68 - p. 47 à 48.
- 101 - MAGUIRE A.J.
Leukoplakia laryngis, problems in management.
Can. J. Otolaryngol. - 1974 - t. 3 - N° 1 - p. 70 à 73.
- 102 - MARTIN A., BERTRAND G. et Coll.
Papillomes et pseudo papillomes du larynx de l'adulte.
Cahiers ORL - Chir. cervico-fac. 1975 - t. 10 - N° 4 - p. 303 à 315.
- 103 - MIECH G., HELIAS J. et Coll.
Papillomatose laryngo trachéo bronchique siffuse de l'adulte.
J.F. ORL - 1972 - t. 21 - N° 9 - p. 793 à 799.
- 104 - MILLER D.
Management of keratosis and carcinoma in situ with cryosurgery.
Can J. otolaryngol. 1974 - T. 3 - N° 4 - p. 557 à 559.

- 105 - MILLER A.H., BATSAKIS J.C.
Premalignant laryngeal lesions, carcinoma in situ, superficial carcinoma - Definition and management.
Can. J. Otolaryngol. 1974 - t. 3 - N° 4 - p. 515.
- 106 - MILLER A.H.
Carcinoma in situ of the larynx - Clinical appearance and treatment.
Can. J. Otolaryng. 1974 - t. 3 - N° 4 - p. 567 à 572
- 107 - MILLER A.H.
Carcinoma in situ of the larynx - A twenty year study of the results of its management.
Amer. J. surg. 1970 - t. 120 - N° 4 - p. 492 à 494
- 108 - MILLER A.H., FISCHER H.R.
Clues to the life history of carcinoma in situ of the larynx.
Laryngoscope 1971 - t. 81 - N° 9 - p. 1475 à 1480.
- 109 - MIROSHNIKOVA E.Z.
L'activité mitotique dans les papillomes du larynx chez l'enfant et l'adulte.
Vop. oncol. 1962 - N° 8 - p. 38.
- 110 - H. MULDER
Papillomatose laryngée.
Encycl. Med. Chir. 1967 - N° 20705 A 10, p. 1 à 6.
- 111 - MULDER H., PAQUELINE, MARDEL L.
Le laser. Ses possibilités en laryngologie - Essais en cours.
Ann. Otolaryngol. Paris. 1974 - t. 91 - N° 3 - p. 167 à 169.
- 112 - MULLER
Plattenepithelmetaplasie und inneres Kehlkopfcarcinom.
Arch. für. ONK. 1958 - t. 173 - p. 193 à 199.

113 - MUNZEL M.

Zur behandlung der leukoplakien des kehlkopfes.

Zsch.Laryng. Rhinol. 1973 - T. 52 - N° 8 - p. 601 à 604.

114 - NISKANEN J.O.

On keratosis of the larynx and its significance as a precancerous stage. Comparative study on metaplasias of the bronchial epithelium.

Acta. Oto. Laryng. stockh. 1951 - N° 39 - p. 503.

115 - NITZEH R. et Coll.

Experimentelle larynx tumoren.

H.N.O. Berlin - 1973 - t. 21 - N° 3 - p. 89.

116 - NORRIS C. - PEALE A.

Keratosis of the larynx.

J. Laryngol. 1963 - N° 77 - p. 635 à 647.

117 - ONO J., SAITO S.

Endoscopic microsurgery of the larynx.

Ann. Otol. (Saint Louis) 1971 - t. 80 - N° 4 - p. 479 à 486 - Bibl. 38

118 - ORMEROD F.C.

Discussion on keratosis of the larynx.

J. Laryng. 1963 - N° 77 - p. 731.

119 - ORMEROD F.C.

Intrinsic carcinoma of the larynx.

J. Laryng. 1963 - N° 77 - p. 859.

120 - PADOVAN I.F.

Premalignant laryngeal lesions - A laryngologist view point.

Can. J. Otolaryng. 1974 - t. 3 - N° 4 - p. 543 à 545.

- 121 - PECH A., BORROT et Coll.
Apport de la microlaryngoscopie au dépistage des états précancéreux
et des cancers au début du larynx.
J. F. ORL. 1971 - t. 20 - N° 9 - p. 1071 à 1074.
- 122 - PENE F., FLETCHER G.H.
Results in irradiation of the in situ carcinomas of the vocal cords.
Cancer. 1976 - t. 37 - N° 6 - p. 2586 à 2590.
- 123 - C.A. PEREZ, W. MILL, J. OGURA, W. POWERS
Irradiation of early carcinoma of the larynx.
Archiv. Otorinolaryngology. 1971 - N° 93 - p. 465 à 473.
- 124 - PIERAGGI J.
Les laryngites chroniques.
Ann. Homéopath. 1975 - t. 17 - N° 5 - p. 465 à 472.
- 125 - PIQUET J.
Cancer de la corde vocale.
MASSON Edit. 1958.
- 126 - PINSON L.
Laryngoscopie en suspension. Progrès récents dans le traitement de
certaines laryngites chroniques.
Bordeaux Medical - 1969 - N° 5 - p. 1035 à 1053.
- 127 - PINSON L., QUICHAUD F. et Coll.
Traitement immunologique de la papillomatose laryngée par auto-
antigénothérapie (tissulaire et virale).
Ann. Otolaryngol. Chir. cervicofac. 1976 - t. 93 - N° 4-5 - p. 323 à 324.
- 128 - PRECECHTEL A.
Stroboscopy in laryngeal keratosis and its cancerization.
Acta Oto-Laryng. stockh. - 1963 - Suppl. 183 - p. 117.

- 129 - PUTNEY F.J.
Bordeline malignant lesions of the larynx.
Arch. of otolaryngol. 1955 - t. 61 - p. 381 à 385.
- 130 - PUTNEY F.J. & O'KEEFE
The clinical significance of laryngeal keratosis as a premalignant lesion.
Annals of Otorinolaryng. 1953 - t. 62 - p. 348 à 351.
- 131 - QUANTE M., STRAUSS P. et Coll.
Verlaufsbeobachtung der leucoplakie im kehlkopf.
Laryngol. rhinol. 1976 - T. 55 - N° 2 - p. 99 à 102.
- 132 - QUICK C.A., BEHRENS H.W. et Coll.
Treatment of papillomatosis of the larynx with transfert factor.
Ann. Otol. Rhinol. laryngol. 1975 - t. 84 - N° 5 part. I p. 607 à 613.
- 133 - ROBBETT W.F.
Premalignant changes in the vocal cord.
Laryngoscope (Saint Louis). 1972 - t. 82 - n° 6 - p. 1007 à 1012.
- 134 - ROCK S.A., FISCHER E.R.
Florid papillomas of the oral cavity and larynx.
Arch. Oto-laryng. 1960 - N° 72 - p. 593.
- 135 - ROSEMAN G.
Über das vorkommen multizentrischer carcinomata in situ und karzinome der epiglottis - Gleichzeitig ein beitrag zur karzinoment stehung.
Zschr. Laryng. Rhinol. 1963 - N° 42 - p. 641.
- 136 - RUCKES J., CAUSE A.
Über ausdehnung und vorkommen von platten epithelium am menschlichen taschenhand.
Zschr. Laryng. Rhinol. 1964 - t. 43 - p. 197.
- 137 - SAMENCO L.A.
The malignization of laryngeal papillomas.
Sem. Med (Bel Air) - 1962 - N° 120 - p. 1062.

- 145 - SPALAJKOVIC M.
Alcoolisme et cancer du larynx et de l'hypopharynx.
J.F. ORL - 1976 - T. 25 - N° 1 - p. 49 à 50.
- 146 - STEINER P.E.

Am. Med. Ass. Path. - 1953 - t. 55 - p. 22.
- 147 - STELL P. M.
Smoking and laryngeal cancer.
Lancet - 1972 - t. 1 - N° 7751 - p. 617 à 618.
- 148 - STRONG M.S.
Laser management of premalignant lesions of the larynx.
Can. J. Otolaryngol. 1974 - t. 3 - N° 4 - p. 560 à 563.
- 149 - STUART - STRONG M. et Coll.
Laser surgery in the larynx : early clinical experience with continuous CO₂ laser.
Ann. Otol. (Saint Louis). - 1972 - t. 81 - N° 6 - 791 à 798.
- 150 - STUSTMAN A.C., Mc GAVRAN M.H.
Ultra conservatrice management of superficially invasive epidermoïd carcinoma of the true vocal cord.
Ann. otol. (Saint Louis) - 1971 - t. 80 - N° 4 - p. 507 à 512.
- 151 - STRONG S.
Microscopic laryngoscopy - A review and appraisal.
Laryngoscope - 1970 - t. 80 - N° 10 - p. 1540 à 1552.
- 152 - SUGAR J.
Die Histologie der präcancerösen des Kehlkopfes.
Arch. Obr. Nase. u. kehlk. Heilk. 1970 - t. 197 - N° 2 - p. 142 à 153.
- 153 - SVOBODA J.D., KIRCHNER F.R.
Electron microscopic study of human laryngeal papillomatosis.
Cancer research. 1963 - N° 23 - p. 1084.

- 138 - SEIFERTH L.
Laryngeal carcinoma in situ. Diagnosis treatment and prognosis.
International congress of oto-rhino-laryngology 9/1969 Mexico -
Abstracts - Amsterdam,excerpta medica. 1969 - p. 140.
- 139 - SEIFERTH L.B., GLANZ H.
Carcinoma in situ laryngis - Klinik und pathologie.
Z. Laryng. Rhinol. 1971 - t. 50 - N° 12 - p. 827 à 855 - Bibl. 135
- 140 - SHAW H.J., FRIEDMANN I.
Diffuse keratosis of the larynx with multicentric malignant change and
metastatic neuropathy.
J. Laryng. 1964 - N° 78 - p. 757.
- 141 - SIRTORI C., LEONARDELLI G.B., PAROLARI
Plurifocalité du cancer laryngé, son rôle dans les récidives (Etude
histologique de 100 cas).
J. F . ORL - 1964 - N° 4 - p. 549.
- 142 - SIMONETTA B.
Le stroma conjonctif des cancers du larynx dans le diagnostic de leur
malignité histologique.
Acta - Oto - Rhino - laryng. Belg. 1958 - N° 5 - p. 464.
- 143 - SOM M.L.
Surgery in premalignant lesions.
Can. J. Otolaryngol. 1971 - t. 3 - N° 4 - p. 557.
- 144 - SPALAJKOVIC M.
Le tabac facteur étiologique auxiliaire du cancer du larynx et de
l'hypopharynx.
JF. ORL - 1976 - t. 25 - N° 1 - p. 51 à 55.

- 154 - TERRACOL J., GUIBERT L., GUERRIER Y., GUETTA R.
La papillomatose pseudo néoplasique.
Ann. Oto. Laryng. 1956 - t. 73 - p. 6.
- 155 - THOMSEN K.A. et THOMSEN J.
Toluidine blue staining in laryngeal diseases.
Laryng. rhinol. otol. Grenzgeb. 1975 - t. 54 - N° 2 p. 114 à 119.
- 156 - TOSO G.
Epithelial papillomas - Benign or malignant interesting findings
in laryngeal papilloma.
Laryngoscope 1971 - t. 81 - N° 9 - p. 1524 à 1531.
- 157 - TRAISSAC, PELERIN et Coll.
Les épithéliomas in situ du larynx - Difficultés du diagnostic et
du traitement.
J. F. O.R.L. - 1971 - t. 20 - n° 9 - P. 1075 à 1077.
- 158 - ULLMANN E.V.
On the aetiology of the laryngeal papilloma.
Acta. Oto. Laryng. Stockh. 1923 - p. 317.
- 159 - VAN EYCK M.
Examen et traitement des affections laryngées par laryngoscopie directe
au microscope.
Acta - Oto. Rhino. laryng. belg. 1972 - t. 26 - N° 2 - p. 208 à 212.
- 160 - VOTAW R.
Carcinoma in situ in oto laryngology.
The laryngoscope - 1952 - t. 62 - p. 973.
- 161 b - WANG C.C. et SCHULZ M.D.
Treatment of cancer of the larynx by irradiation.
Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 1963 - t. 72 - p. 637.

- 161 - WEICHSEL BAUMER W.
Endolaryngeale chordektomie in insufflation mit dünner sonde.
Arch.Obr.Nas. und kehlk. Heilk. 1969 - t. 194 - N° 2 - p. 328 ä 333.
- 162 - WEILAND H.
Über experimentelle geschwulsterzeugung am kehlkopf des kaninschens.
Arch. Ok. Nas.kehlk.Heilk. - 1955 - N° 167 - p. 382.
- 163 - WHITAKER C.W.W. SIEGLER E.E.
Exfoliative cytology of the larynx.
Laryngoscope - 1956 - N° 66 - p. 113.
- 164 - WLODYKA J.
The cancerogenic effect of X Ray on the larynx.
Arch. Otolaryng. 1962 - N° 76 - p. 373.
- 165 - WOLBACH S.B., HOWE P.R.
Tissue changes following deprivation of fat soluble vitamine A.
J.Exper. Med. 1925 - t. 42 - p. 753.
- 166 - ZENCK M.
Das berufsbedingte kehlkopfkarcinome in gutachterlicher sicht.
Zeitschrift für laryng. 1970 - N° 49 - p. 100.

P L A N

=====

	<u>Pages</u>
- INTRODUCTION	1
- HISTORIQUE	2
- <u>CHAPITRE I</u> : Rappel histologique	4
Définitions	
Classification	
I - Histologie normale de la muqueuse laryngée	4
II - La dysplasie	8
III - Le cancer in situ	12
IV - Les états précancéreux	14
V - Classification générale	20
Tableau	22
- <u>CHAPITRE II</u> - Etude clinique	23
I - Influence de l'âge	23
II - Influence du sexe	24
III - Les facteurs étiopathogéniques	24
A - Facteurs endogènes	25
B - Facteurs exogènes	26
IV - Les moyens diagnostiques	30
A - Interrogatoire	
B - Examen au miroir	31
C - La laryngoscopie en suspension	32
- <u>CHAPITRE III</u> - Aspects endoscopiques des dysplasies	35
I - Formes morphologiques	35
A - Laryngites rouges	35
B - Laryngites blanches	37

II - Formes topographiques	
A - Formes localisées	39
B - Formes plurifocales	40
C - Formes diffuses	41
D - Formes associées	41
III - Formes post cobaltothérapie	41
IV - La Biopsie	44
- <u>CHAPITRE IV</u> - Relations entre laryngites chroniques et cancer	51
I - Corrélations anatomo cliniques	51
II - Risques de cancérisation des laryngites chroniques	53
- <u>CHAPITRE V</u> - Principes thérapeutiques	
I - Méthodes	63
A - Thérapeutiques médicales	63
B - Thérapeutiques chirurgicales	65
C - Thérapeutiques par agents physiques	70
II - Indications	
A - Suivant les formes topographiques	74
B - Suivant les variétés anatomiques	80
C - Suivant l'évolution	83
- <u>CHAPITRE VI</u> - DISCUSSION	85
- STATISTIQUES PERSONNELLES	86
CONCLUSION	92
BIBLIOGRAPHIE	95

I. C. VAUBECOUR
l'Imprimerie des étudiants lyonnais
11 et 13 Rue Vaubecour
LYON 69002 - Tél. 42 - 45 - 85

I. C. VAUBECOUR
l'imprimerie des étudiants lyonnais
11 et 13 Rue Vaubecour
LYON 69002 - Tél. 42 - 45 - 85